



UNIVERSIDADE DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

INFLUÊNCIA DO MALEATO DE OCLACITINIB NO HEMATÓCRITO DE CÃES
ATÓPICOS

PATRÍCIA SUSANA TAVARES ANTUNES GOMES

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutor José Henrique Duarte Correia
Doutora Berta Maria Fernandes Ferreira
São Braz
Dra. Carla Alexandra Vieira Pedroso

ORIENTADORA

Dra. Carla Alexandra Vieira Pedroso

CO-ORIENTADORA

Doutora Maria da Conceição
da Cunha e Vasconcelos Peleteiro

2017
LISBOA



UNIVERSIDADE DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

INFLUÊNCIA DO MALEATO DE OCLACITINIB NO HEMATÓCRITO DE CÃES
ATÓPICOS

PATRÍCIA SUSANA TAVARES ANTUNES GOMES

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutor José Henrique Duarte Correia
Doutora Berta Maria Fernandes Ferreira
São Braz
Dra. Carla Alexandra Vieira Pedroso

ORIENTADORA

Dra. Carla Alexandra Vieira Pedroso

CO-ORIENTADORA

Doutora Maria da Conceição
da Cunha e Vasconcelos Peleteiro

2017

LISBOA

*“Only a person who loves a challenge
would take on patients who can’t tell
them where it hurts.”*

Autor desconhecido

AGRADECIMENTOS

Aos meus avós Maria Elisa e Herculano que embora não tivessem qualquer obrigação de ajudar a criar-me, fizeram-no sem pestanejar e ainda o fazem. À minha mãe Maria Augusta por nunca me ter deixado desistir e por me ter dado a liberdade de escolher o meu rumo. Ao meu pai Daniel por ter voltado para a minha vida e me ter proporcionado bons momentos. Ao meu irmão Rodrigo que sempre esteve presente nas etapas mais decisivas da minha vida. Às minhas irmãs Bárbara e Jéssica por me terem proporcionado excelentes momentos para recordar neste ano sem aulas nem exames. Ao meu amigo José Calejo Pires pela companhia na transferência de faculdade e pelo companheirismo e apoio ao longo desta viagem. À minha amiga Rita por me ter dado uma segunda família. Aos amigos que fiz na Universidade de Évora e na Faculdade de Medicina Veterinária (FMV) sem os quais teria sido difícil chegar aqui. Ao Dr. Bruno Oliveira por me ter aceite no seu hospital como estagiária e a toda a equipa do Hospital Veterinário Vasco da Gama por me ter orientado e ensinado, mas acima de tudo pelos momentos bem passados e amigos que levo para a vida. À Dra. Carla Pedroso por me ter orientado neste tema e me ter ajudado ao longo de todo o processo. À professora Conceição Peleteiro pelo seu papel como co-orientadora e por ter sugerido os retoques finais neste trabalho. Ao professor Telmo Nunes pelo precioso apoio na parte estatística. Ao professor José Henrique Duarte Correia pelas diretrizes que me deu acerca do tema que pertence à sua área. E, por último, mas não menos importante, à minha gata Xaninha que a pouco e pouco se foi tornando no principal motivo pelo qual segui este caminho.

RESUMO

INFLUÊNCIA DO MALEATO DE OCLACITINIB NO HEMATÓCRITO DE CÃES ATÓPICOS

A dermatite atópica canina (DAC) é uma síndrome clínica complexa e multifatorial ligada a uma combinação de fatores genéticos e ambientais e traduz-se num dos principais motivos de consulta dermatológica. Devido ao seu impacto na qualidade de vida dos animais, o diagnóstico deve ser feito assim que possível. Este passa pela avaliação da história pregressa e exclusão dos diagnósticos diferenciais.

Um dos pontos-chave da terapêutica relativa à DAC é eliminar o prurido rapidamente de modo a prevenir danos, a curto e longo prazo, na barreira cutânea. Contudo, o tratamento deve ser, sempre que possível, etiológico.

O maleato de oclacitinib é um fármaco para administração oral inibidor das JAK (*Janus Associated Kinases*) autorizado para o controlo do prurido associado à DAC. No entanto, a citopénia é um dos potenciais efeitos adversos dos inibidores das JAK, nomeadamente dos inibidores da JAK2, pois a sinalização via JAK2 é mediada pela eritropoietina, trombopoietina e fator ativador de colónias de granulócitos.

Apesar da possibilidade do maleato de oclacitinib exercer influência sobre a eritropoiese, não existe um consenso sobre a necessidade de realizar uma monitorização laboratorial (hematologia, bioquímicas e urianálise) durante o período de tratamento. Contudo, estes exames complementares devem ser sempre realizados aquando do desenvolvimento de sinais de doença sistémica.

Foram diagnosticados 20 cães com DAC e realizados hematócritos antes e depois da terapêutica com oclacitinib, de forma a verificar a influência do fármaco sobre a eritropoiese. Na amostra estudada verificou-se que o medicamento em questão não exerceu influência significativa sobre o hematócrito. Averiguou-se também que este parâmetro não tem correlação relevante com a duração do tratamento, idade ou género dos animais tratados.

Palavras-chave: dermatite; atopia; dermatologia; hematócrito; oclacitinib; cão.

ABSTRACT

INFLUENCE OF OCLACITINIB MALEATE IN THE HEMATOCRIT OF ATOPIC DOGS

Canine atopic dermatitis (CAD) is a complex and multifactorial clinical syndrome linked to a combination of genetic and environmental factors and is one of the main requests for dermatological consultation. Due to its impact on the animals' quality of life, the diagnosis should be made as soon as possible. This goes through the clinical history and exclusion of the differential diagnoses.

One of the key points of CAD therapy is to eliminate pruritus quickly in order to prevent short and long-term damage to the skin barrier. Treatment must be whenever possible etiological.

Oclacitinib maleate is an oral JAK inhibitor (*Janus Associated Kinases*) licensed for the control of pruritus associated with CAD. However, cytopenia is one of the potential adverse effects of JAK inhibitors, notably JAK2 inhibitors, since JAK2 signaling is mediated by erythropoietin, thrombopoietin and granulocyte colony-activating factor. However, there is no consensus on the need for laboratory monitoring (hematology, biochemistry and urinalysis) during the treatment period. Nonetheless, these complementary tests should always be performed when signs of systemic disease develop.

20 dogs with CAD were diagnosed and hematocrits were performed before and after oclacitinib therapy in order to verify the influence of the drug on erythropoiesis. In the sample studied, the drug in question had no significant influence on the hematocrit. It has also been found that this parameter does not have a relevant correlation with the treatment duration, age or gender of the treated animals.

Key-words: dermatitis; atopy; dermatology; hematocrit; oclacitinib; dog.

ÍNDICE GERAL

Agradecimentos	i
Resumo	iii
Abstract	iv
Índice geral	v
Lista de figuras	vii
Lista de tabelas	vii
Lista de gráficos	viii
Lista de siglas e abreviaturas	ix
Breve descrição das atividades realizadas durante o período de estágio curricular ...	x
1. INTRODUÇÃO	1
2. DERMATITE ATÓPICA	4
2.1. Caracterização e conceitos	4
2.2. Epidemiologia	4
2.3. Etiopatogenia	5
2.4. Sinais clínicos	7
2.5. Diagnóstico	8
2.5.1. Diagnósticos diferenciais	10
2.5.2. História pregressa	10
2.5.3. Exames complementares de diagnóstico	11
2.5.3.1. Citologia e cultura	12
2.5.3.2. Biópsia e histopatologia	12
2.5.3.3. Dieta de restrição	12
2.5.3.4. Testes intradérmicos	13
2.5.3.5. Testes serológicos	14
2.6. Tratamento	15
2.6.1. Tratamento dirigido ao perfil de sensibilização do animal	18
2.6.1.1. Evitação alérgica	18
2.6.1.2. Imunoterapia específica	18
2.6.2. Tratamento sintomático	19
2.6.2.1. Glucocorticóides de ação sistémica	19
2.6.2.2. Glucocorticóides de aplicação tópica	20
2.6.2.3. Ciclosporina	20
2.6.2.4. Tacrolimus	21
2.6.2.5. Oclacitinib	22
2.6.2.6. Anti-histamínicos do tipo 1	25

2.6.2.7. Ácidos gordos essenciais	26
2.6.2.8. Interferão- γ e Ω	26
2.6.2.9. Restauração da barreira cutânea	26
3. HEMATÓCRITO	27
3.1. Anemia.....	28
3.1.1. Causas	29
3.1.2. Sinais clínicos	29
3.1.3. Diagnóstico	30
3.1.4. Anemia regenerativa	32
3.1.5. Anemia não regenerativa	32
3.2. Policitemia	33
3.2.1. Policitemia relativa	33
3.2.2. Policitemia absoluta	34
3.2.2.1. Policitemia primária	34
3.2.2.2. Policitemia secundária	34
3.2.3. Sinais clínicos	34
3.2.4. Diagnóstico	35
3.2.5. Tratamento.....	36
4. MATERIAL E MÉTODOS	37
4.1. Objetivos do estudo	37
4.2. Seleção dos animais em estudo	37
4.2.1. Métodos de diagnóstico executados	38
4.2.2. Terapêutica com maleato de oclacitinib	39
4.2.3. Colheitas de sangue e hematócritos	39
4.3. Análise estatística	40
5. RESULTADOS	43
5.1. Caracterização da amostra populacional em estudo	43
5.2. Análise estatística dos resultados.....	44
5.2.1. Avaliação da normalidade da amostra para as variáveis em estudo	44
5.2.2. Análise dos parâmetros.....	46
5.2.3. Correlações entre variáveis.....	48
5.2.4. Diferença entre os hematócritos por género	50
6. DISCUSSÃO	51
7. CONCLUSÃO	55
BIBLIOGRAFIA.....	56

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fisiopatologia do prurido. Segundo www.itchcycle.com , Zoetis, 2016	6
Figura 2 – Diagnóstico da dermatite atópica canina. Adaptado de Halliwell, 2016, <i>8th World Congress of Veterinary Dermatology</i>	11
Figura 3 – Diagrama das colheitas de sangue e hematócritos	40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Critérios para o diagnóstico da DAC e sua utilização. Sensibilidade e especificidade associadas aos critérios. Segundo Favrot <i>et al.</i> , 2010	9
Tabela 2 – Tratamento da DAC aguda. Segundo Olivry <i>et al.</i> , 2015. <i>International Committee on Allergic Diseases of Animals</i> (ICADA).....	16
Tabela 3 – Tratamento da DAC crónica. Segundo Olivry <i>et al.</i> , 2015. <i>International Committee on Allergic Diseases of Animals</i> (ICADA).....	17
Tabela 4 – Perfil de segurança do Maleato de oclacitinib (dose recomendada) <i>versus</i> Placebo. Segundo Zoetis, 2016	24
Tabela 5 – Perfil de segurança do Maleato de oclacitinib (dose recomendada) <i>versus</i> Prednisolona oral (0,25 – 0,5 mg/kg BID). Segundo Zoetis, 2016.....	25
Tabela 6 – Esquema de classificação das anemias. Segundo Mills, 2000	29
Tabela 7 – Critérios de inclusão na amostra.....	38
Tabela 8 – Critérios de exclusão da amostra.....	38
Tabela 9 – Dosagem (mg) do maleato de oclacitinib consoante o peso vivo (kg). Segundo Zoetis, 2016	39
Tabela 10 – Características dos animais estudados e respetivos resultados	43
Tabela 11 – Frequências absolutas e relativas dos parâmetros qualitativos	44
Tabela 12 – Teste de normalidade <i>Shapiro-Wilk</i> . Verificação da distribuição normal das variáveis representadas.....	45
Tabela 13 – Análise estatística descritiva dos parâmetros quantitativos	46
Tabela 14 – Teste- <i>t</i> para amostras emparelhadas	47
Tabela 15 – Coeficiente de correlação ρ de <i>Spearman</i> “ Δ HCT x Idade (anos)”	48
Tabela 16 – Coeficiente de correlação ρ de <i>Spearman</i> “ Δ HCT x Duração do tratamento (dias)”	49

Tabela 17 – Teste-<i>t</i> de Welch “ΔHCT x Género”	50
--	----

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Controlo do prurido. Maleato de oclacitinib (APOQUEL®) versus dexametasona. Segundo Zoetis, 2016	22
Gráfico 2 – Controlo do prurido. Maleato de oclacitinib (APOQUEL®) versus prednisolona. Segundo Zoetis, 2016	23
Gráfico 3 – Histograma da distribuição da variável “HCT pré-tratamento (%)”	45
Gráfico 4 – Histograma da distribuição da variável “HCT pós-tratamento (%)”	45
Gráfico 5 – Histograma da distribuição da variável “ΔHCT – variação HCT”	46
Gráfico 6 – <i>Boxplot</i> relativo aos HCT pré e pós-tratamento (%)	47
Gráfico 7 – <i>Scatterplot</i> ilustrativo do coeficiente de correlação “ΔHCT x Idade (anos)”	49
Gráfico 8 – <i>Scatterplot</i> ilustrativo do coeficiente de correlação “ΔHCT x Duração do tratamento (dias)”	50

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

% - percentagem

\bar{x} – média

® - marca registada

AINE – anti-inflamatório não esteróide

BID – *bis in die*/duas vezes ao dia

CAD – Canine Atopic Dermatitis

CHCM – concentração de hemoglobina corpuscular média

DAC – Dermatite Atópica Canina

DAPP – Dermatite alérgica à picada da pulga

EDTA – ácido etilenodiamino tetra-acético

EPO – eritropoietina

FMV – Faculdade de Medicina Veterinária

G – *Gauge*

H1 – recetores da histamina do tipo 1

HCT – hematócrito

HCT – hematócrito

HVVG – Hospital Veterinário Vasco da Gama

IC – intervalo de confiança

IgE – imunoglobulina E

IL – interleucina

IM – intramuscular

JAK – *Janus Associated Kinase*

MCV – Volume Corpuscular Médio

n – tamanho da amostra

p – valor-*p*

PaO₂ – pressão parcial de oxigénio

PCV – *Packed Cell Volume*

PO – *per os*/via oral

RAA – reação adversa ao alimento

SID – *semel in die*/uma vez ao dia

SNC – Sistema Nervoso Central

TID – testes intradérmicos

TS – testes serológicos

α – nível de significância

ΔHCT – variação do hematócrito

BREVE DESCRIÇÃO DAS ATIVIDADES REALIZADAS DURANTE O PERÍODO DE ESTÁGIO CURRICULAR

Em seguida é apresentada uma breve descrição das várias atividades desenvolvidas na componente prática do estágio curricular final do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária realizado no Hospital Veterinário Vasco da Gama (HVVG) em Lisboa, sob a orientação da Dra. Carla Pedroso e co-orientação da Professora Doutora Conceição Peleteiro. Este período teve início no dia 3 de Outubro de 2016 e término no dia 13 de Fevereiro de 2017 com uma carga horária total de 744 horas.

O estágio foi desenvolvido no âmbito da clínica e cirurgia de animais de companhia, no qual a aluna teve a oportunidade de aplicar conhecimentos teóricos e práticos adquiridos na Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa bem como no seu Hospital Escolar, participando de forma ativa nas diversas áreas e serviços que constituem o HVVG sendo elas: consultas, internamento, cirurgia, consulta de especialidade, exames complementares de diagnóstico e urgências.

No serviço de consultas externas e consultas referenciadas faz parte do papel da estagiária auxiliar o Médico Veterinário e/ou Enfermeiros na contenção dos animais e realização de procedimentos (exames complementares de diagnóstico, administração de medicamentos, etc.). A aluna assistiu e participou ativamente em primeiras consultas, vacinações e desparasitações, reavaliações de patologia prévia, geriatria, ginecologia e obstetrícia, andrologia, oftalmologia, ortopedia, neurologia, dermatologia, endocrinologia, cardiologia, doenças infecciosas, urologia e otorrinolaringologia.

O serviço de internamento foi o mais frequentado pela aluna relativamente à carga horária, constituindo o maior alicerce do estágio final. Aqui foi adquirida a maior parte dos conhecimentos práticos e desenvolvidos e aperfeiçoados os mais variados procedimentos médico-veterinários. É encorajado o acompanhamento dos casos clínicos e é concedida mais autonomia para o tratamento dos animais sempre com a supervisão do médico veterinário responsável. Neste serviço a aluna realizou exames de estado geral dos animais internados, preparação e administração das medicações, colocação de catéteres endovenosos, colheitas de sangue para exames complementares de diagnóstico, execução e assistência nos exames imagiológicos de diagnóstico (radiografias, ecografias e tomografias axiais computadorizadas com e sem contraste e endoscopias altas e baixas), monitorização dos pacientes, preparação e cuidados pré e pós-cirúrgicos, monitorização contínua de cuidados

intensivos, e suporte básico e avançado de vida. Fazia também parte das competências da aluna os cuidados de higiene e bem-estar animal no internamento. Na área da cirurgia a aluna pretende facilitar o trabalho do cirurgião, preparando o animal para o procedimento cirúrgico (tricotomia e assépsia pré-cirúrgica) e assumindo o papel de ajudante de cirurgião, anestesista ou circulante ao mesmo tempo que lhe é proporcionada a oportunidade de adquirir conhecimentos práticos de técnicas cirúrgicas. É-lhe também permitida a participação direta em intervenções cirúrgicas simples, como orquiectomias, ovariectomias e nodulectomias sob supervisão do cirurgião responsável e ainda na monitorização pós-cirúrgica. Foi possível a assistência a cirurgias dos foros urológico, reprodutor, oncológico, neurológico, oftalmológico, ortopédico e odontológico como destartarizações bem como cirurgia laparoscópica.

O serviço de exames complementares de diagnóstico engloba a imagiologia e as análises laboratoriais onde foi permitido à aluna um maior desenvolvimento na execução das mesmas.

1. INTRODUÇÃO

Durante anos a ciência encarou a dermatite atópica como uma doença. Todavia, segundo Marsella (2016), esta é vista atualmente como uma síndrome. Assim, a dermatite atópica canina é uma síndrome clínica complexa e multifatorial ligada a uma combinação de fatores genéticos e ambientais (Marsella, 2016).

Como parte da abordagem terapêutica é importante controlar os fatores desencadeantes e manter o paciente abaixo do limiar de prurido (Marsella, 2016).

Uma vez que a doença tem um curso de recidiva crónica ao longo da vida com períodos de remissão e exacerbação, o tratamento deve ser direcionado tanto para o controlo das fases agudas, como para o maneio a longo prazo por forma a diminuir a probabilidade de recidivas. Esta síndrome complexa é melhor controlada com uma abordagem multimodal que precisa de ser adaptada a cada um dos indivíduos (Marsella, 2016), tendo sempre em vista a etiologia do problema.

Um dos pontos-chave da terapêutica relativa à dermatite atópica canina é eliminar o prurido rapidamente de modo a prevenir futuros danos na barreira cutânea e melhorar a qualidade de vida do animal (Favrot, Linke & Mueller, 2010a). Dependendo da gravidade dos sintomas e da cooperação e expectativas dos donos, o tratamento sintomático deverá ser implementado. Esta terapêutica inclui a utilização de glucocorticóides (sistémicos ou tópicos), ciclosporina e oclacitinib (Saridomichelakis & Olivry, 2016).

A administração oral e tópica de ácidos gordos essenciais pode também melhorar a função da barreira cutânea e, consequentemente, impedir a absorção transcutânea de alergénios associados às dermatites atópica e de contacto (Olivry *et al.*, 2010a).

As *Janus Associated Kinases* (JAK) desempenham um papel central na sinalização das citocinas e estão envolvidas na transdução de muitas citocinas pró-inflamatórias, pró-alérgicas e causas de prurido (Carmi-Levy, Homey & Soumelis, 2011; Ong & Leung, 2006). Muitas citocinas inflamatórias e outras moléculas de sinalização dependem das JAK, que se tornam indispensáveis para o sistema imunológico e função hematopoiética (Macchi *et al.*, 1995; Russell *et al.*, 1995).

O oclacitinib é um novo fármaco para administração oral, inibidor das JAK com autorização de introdução no mercado para o controlo do prurido associado à dermatite alérgica em cães. Destaca-se como alternativa ao uso dos glucocorticóides, uma vez que fornece um rápido controlo dos sinais clínicos (Zoetis, 2016; Marsella, 2016);

A citopénia é um dos potenciais efeitos adversos dos inibidores das JAK, nomeadamente dos inibidores da JAK2, pois a sinalização via JAK2 é mediada pela eritropoietina, trombopoietina e fator ativador de colónias de granulócitos (Schwartz, Bonelli, Gadina & O'Shea, 2016). No entanto, pacientes saudáveis são menos propensos a desenvolver citopénia durante a inibição da JAK2 (Damsky, Brett & King, 2016).

O processo da eritropoiese envolve três componentes: células estaminais, citocinas e um microambiente medular apropriado. Em mamíferos adultos a eritropoiese dá-se na medula óssea sob a influência de citocinas específicas. Estas incluem a interleucina-3 e a eritropoietina (Mills, 2000).

O efeito da eritropoietina nas células estaminais é ampliado e modulado por outras hormonas, tais como: androgénios, tiroxina, hormona do crescimento, corticosteróides e prostaglandinas E₁ e E₂ (Mills, 2000).

As técnicas hematológicas são essenciais para a obtenção de vários diagnósticos. O perfil hematológico inclui a contagem de hemácias, hematócrito ou *packed cell volume* (PCV), contagem de células totais, contagens diferenciais e morfologia das populações de eritrócitos, leucócitos e plaquetas (Torrance, 2000).

A anemia é uma alteração laboratorial e clínica comum que não constitui um diagnóstico por si só. É definida como uma situação em que a massa total de eritrócitos no sangue periférico está abaixo dos valores de referência para animais da mesma espécie e idade semelhante, ou seja, a destruição dos glóbulos vermelhos é superior à sua produção. As três variáveis que determinam se um animal está anémico são: a hemoglobina, o hematócrito e a contagem de glóbulos vermelhos (Mills, 2000). O objetivo do médico veterinário é determinar a patogenia da anemia para facultar o tratamento mais adequado ao animal e instaurar medidas para impedir que ocorra novamente (Mills, 2000).

Outra finalidade do hematócrito para além da identificação da anemia, é a identificação da policitémia. Esta é caracterizada por um aumento no PCV, contagem de glóbulos vermelhos e concentração de hemoglobina (Villiers, 2000). A policitémia pode ser relativa (devido a uma diminuição no volume de plasma) ou absoluta (traduzindo-se num acréscimo da massa de eritrócitos). A policitémia absoluta divide-se em policitémia primária (com origem numa doença mieloproliferativa designada policitémia vera) e secundária (devido ao aumento da concentração de eritropoietina) (Villiers, 2000).

Não existe um consenso sobre a necessidade de realizar a monitorização laboratorial (hematologia, bioquímicas e urianálise) durante administrações longas de ciclosporina ou oclacitinib. Contudo, estes exames devem ser realizados a par do desenvolvimento de sinais de doença sistémica (Olivry *et al.*, 2015).

Este estudo tem como objetivo principal avaliar a influência quantitativa do maleato de oclacitinib no hematócrito de uma amostra de cães com dermatite atópica.

2. DERMATITE ATÓPICA

2.1. CARACTERIZAÇÃO E CONCEITOS

A dermatite atópica canina (DAC) é uma síndrome dermatológica comum na clínica de animais de companhia em que vários factores parecem contribuir para a inflamação cutânea e prurido (Saridomichelakis & Olivry, 2016; Griffin & DeBoer, 2001). É geralmente uma doença para a vida que pode ser controlada, mas raramente curada (Marsella, 2013).

Ao longo dos anos têm sido usadas diferentes terminologias para caracterizar esta síndrome. A DAC era muitas vezes referida como atopia canina, doença atópica canina ou dermatite alérgica canina, o que obrigou à padronização das terminologias e conceitos utilizados (Olivry *et al.*, 2001a).

Partilha algumas características com a mesma patologia nos seres humanos. O Homem e o cão são muitas vezes hipersensíveis aos mesmos alérgenos (Hill & DeBoer, 2010; Lourenço-Martins, Peleteiro, Correia & Morais-Almeida, 2010).

Vários estudos descreveram a influência da desregulação das citocinas no aparecimento da dermatite atópica canina e humana (Marsella, Olivry & Maeda, 2006; Marsella, Sousa, Gonzales & Fadok, 2012).

A variante canina começa tipicamente em animais jovens ou adultos jovens. Em contrapartida, o Homem é geralmente afetado na infância (Favrot, Steffan, Seewald & Picco, 2010b; Gustafsson, Sjoberg & Foucard, 2000). As duas condições são fenotipicamente similares, com observação de uma distribuição lesional idêntica (Favrot *et al.*, 2010b; Spergel & Paller, 2003; Marsella, 2013).

2.2. EPIDEMIOLOGIA

O número de casos tem vindo a aumentar na prática clínica (Patel, Forsythe & Smith, 2010). Existem alguns fatores que poderão ter contribuído para este aumento como a maior permanência dos cães dentro de casa, levando a uma maior exposição aos alérgenos domésticos (Hillier & Griffin, 2001). Por outro lado, o aumento na procura de cães de raça pura leva a um incremento populacional de cães que podem ter resultado de uma seleção indevida em termos genéticos (Hillier & Griffin, 2001; Favrot, 2009).

Embora existam variações genéticas, geográficas e temporais, foram identificadas algumas raças com maior risco. Na Europa, Reino Unido e Estados Unidos da América as raças mais afetadas são: Bouledogue Francês, Carlin, Boxer, Boston Terrier, Shar Pei, Cairn Terrier, Bulldog Inglês, Cão da Dalmácia, Cocker Spaniel, Retriever do Labrador, Setter Inglês, Setter Irlandês, Fox Terrier, Beauceron, Bichon Frisé, Cão de Pastor dos Pirinéus, Schnauzer Miniatura, Scottish Terrier, Lhasa Apso, Dogue Alemão, Sealyham Terrier, Cavalier King Charles Spaniel, Yorkshire Terrier, West Highland White Terrier, Cão de Pastor Alemão, Cairn Terrier, Silky Terrier, Jack Russel Terrier, Bull Terrier, Golden Retriever, English Springer Spaniel, Baixote, Shih Tzu, Caniche e Cão da Serra da Estrela (Griffin & DeBoer, 2001; Nødtvedt, Bergvall, Emanuelson & Egenvall, 2006; Tarpataki, Pápa, Reiczigel, Vajdovich & Vörös, 2006; Kahn, 2007; Wilhem, Kovalic & Favrot, 2010; Lourenço-Martins, 2010).

Não existe um consenso relativamente à predisposição de género, existindo estudos contraditórios (Griffin & DeBoer, 2001; Favrot *et al.*, 2010b). No entanto, a influência da esterilização começa a originar algum interesse por parte dos investigadores, embora a maioria dos estudos publicados até hoje não refira distinção entre animais inteiros e castrados (Lourenço-Martins, 2010; Lund, 2011).

Quanto à idade, o início típico da doença ocorre entre os 6 meses e os 3 anos, sendo raramente diagnosticada em cães com mais de 7 anos, exceto se a exposição alérgica suceder a partir dessa idade (Griffin & DeBoer, 2001; Kahn, 2007; Patel *et al.*, 2010).

Num estudo realizado em Lisboa por Vieira (2008) com 170 animais, a DAC representou 25% dos casos apresentados à consulta de especialidade dermatológica.

2.3. ETIOPATOGENIA

Os antigénios responsáveis pela reação de hipersensibilidade tipo I que ocorre na DAC são designados de alérgénios e variam em função do estilo de vida do animal, fauna e flora de cada zona geográfica (por exemplo o pólen de oliveira encontra-se principalmente na região Mediterrânea) (Zanon, Gomes, Cury, Teles & Bicalho, 2008; Lourenço Martins, 2011).

O mapa polínico da Europa tem variado ao longo do tempo, apresentando uma dinâmica que acompanha as alterações climáticas e culturais, como sejam a importação de plantas como a Bétula, a utilização de ciprestes nos parques urbanos

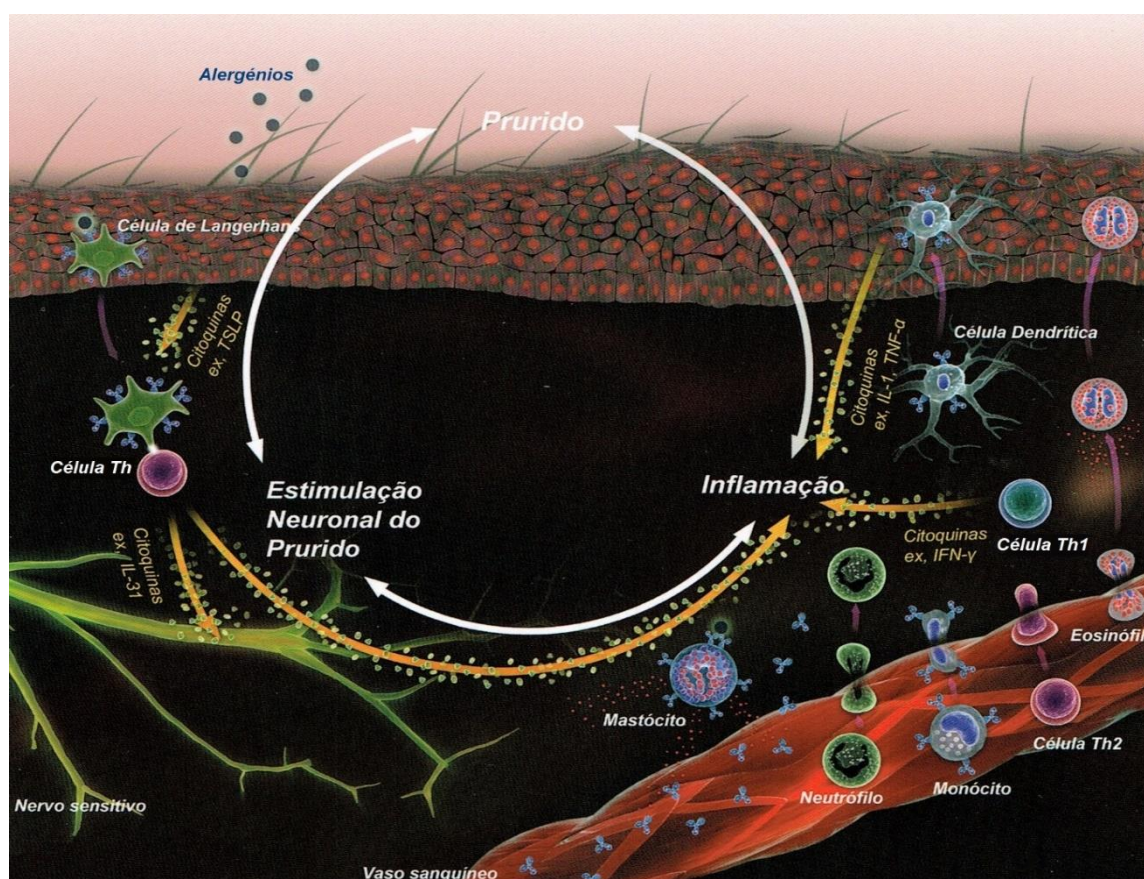
ou a crescente troca de pessoas e bens entre diferentes áreas geográficas (D'Amato *et al.*, 2007)

Ao longo do tempo, numerosos alergénios têm sido implicados na DAC, entre eles os ácaros, pólenes de gramíneas, ervas daninhas e árvores, epitélios de diferentes animais, antígenos de insetos ou fungos. Mas de uma forma geral, ainda pouco se sabe sobre os alergénios mais importantes na DAC (Lourenço Martins, 2011).

Os últimos estudos revelam que o contacto com os alergénios se dá por via transcutânea embora, durante anos, a via respiratória tenha sido considerada como a principal porta de entrada dos antígenos responsáveis pelo aparecimento da DAC. Contudo, Olivry & Hill (2001a) constataram que a ingestão ou inalação de alergénios podem exacerbar esta patologia.

A dermatite atópica canina tem vindo a ser definida como uma patologia inflamatória e pruriginosa cutânea do tipo alérgico com predisposição genética, possuindo manifestações clínicas características. Os alergénios ambientais penetram a barreira cutânea, desencadeando uma reação imunológica complexa (Figura 1) que envolve a libertação de várias citocinas.

Figura 1 – Fisiopatologia do prurido. Segundo www.itchcycle.com, Zoetis, 2016.



Este processo resulta na inflamação da pele e mecanismos neuronais que iniciam um ciclo vicioso de prurido (Halliwell, 2006; Marsella, Sousa, Gonzales & Fadok, 2012), consistindo numa reação de hipersensibilidade tipo I (Kahn, 2007). Este tipo de reação ocorre geralmente após um segundo contacto com o antigénio e está relacionada com a predisposição genética, produção de IgE e desgranulação de mastócitos (Zanon *et al.*, 2008).

É importante referir que além dos mastócitos existem outras células (queratinócitos, células epidérmicas de Langerhans, células dendríticas dérmicas, linfócitos T, macrófagos, eosinófilos e neutrófilos) que podem participar na reação inflamatória associada à dermatite atópica (Olivry, Naydan & Moore, 1997; Hill & Olivry, 2001; Jassies-van der Lee, Rutten, Bruijn, Willemse & Broere, 2014). Estas células podem ser ativadas e produzir ou diminuir a secreção de vários mediadores da inflamação (Nuttall *et al.*, 2005; Klukowska-Rotzler *et al.*, 2013; Jassies-van der Lee *et al.*, 2014). As citocinas representam uma classe de proteínas de sinalização que funcionam como mensageiros químicos, auxiliando na comunicação célula-a-célula (Gonzales *et al.*, 2014).

A JAK1 e JAK2, envolvidas na transdução das citocinas, são ubiquitárias enquanto que a JAK3 é específica para as células hematopoiéticas, mielóides e linfóides (Kawamura *et al.*, 1994). Elas estão envolvidas na sinalização da interleucina (IL)-31, uma citocina identificada recentemente que induz o prurido em cães (Gonzales *et al.*, 2013).

A modulação farmacológica destes mediadores pode ser alcançada através do uso de fármacos imunomoduladores de alta eficácia como os glucocorticóides, a ciclosporina ou o oclacitinib (Saridomichelakis & Olivry, 2016).

2.4. SINAIS CLÍNICOS

Os primeiros sintomas aparecem, como referido anteriormente, entre os 6 meses e os 3 anos de idade, sendo os principais o prurido e o aparecimento de lesões cutâneas (Marsella, 2013).

O prurido é um dos sinais clínicos mais comuns nas alergias de pele em cães, incluindo dermatite alérgica à picada da pulga, dermatite atópica, reação adversa ao alimento e alergia de contacto (Miller, Griffin & Campbell, 2013a), sendo a sua ausência motivo de exclusão do diagnóstico de DAC (Griffin & DeBoer, 2001). Por norma, a par do prurido, o eritema constitui um dos primeiros sinais clínicos.

Consequentemente, as infeções microbianas secundárias também são muito observadas (Favrot, 2009; Patel *et al.*, 2010).

O cão pode também apresentar conjuntivite (Lourenço-Martins *et al.*, 2011).

Apenas o eritema é considerado lesão primária (Griffin & DeBoer, 2001). As restantes manifestações são secundárias e resultantes do prurido crónico, como as infeções secundárias bacterianas e/ou fúngicas, o auto-traumatismo (alopécia autoinduzida, descamação, seborreia, pêlo seco e sem brilho, pigmentação do pêlo por ação da saliva e nódulos acrais) e a inflamação crónica (Griffin & DeBoer, 2001; Favrot, 2009; Patel *et al.*, 2010).

As infeções bacterianas (66%), a dermatite por *Malassezia* (33%) e as otites externas são as complicações mais frequentes (Favrot, 2009). Estas últimas são o primeiro sinal exibido em 43% dos casos e, em alguns cães com DAC, a otite crónica pode ser o único sinal clínico presente (Kahn, 2007; Favrot, 2009).

É possível observar uma distribuição lesional na face (em redor da boca e olhos) orelhas, extremidades distais, abdómen ventral, períneo, face ventral da cauda e zonas de maior elasticidade da pele (Favrot *et al.*, 2010b; Spergel & Paller, 2003; Marsella, 2013).

2.5. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é baseado nos sinais clínicos, procedendo à exclusão de outras doenças com apresentação clínica semelhante (Marsella, 2013; Griffin & DeBoer, 2001). Este deve ser feito com base na história pregressa, no desenvolvimento da doença, em achados durante o exame físico e por exclusão de outras causas de prurido (DeBoer & Hillier, 2001a; Kahn, 2007; Favrot, 2009).

Portanto, quando se suspeita de DAC, a primeira abordagem passa por excluir todos os diagnósticos diferenciais de prurido (DeBoer & Hillier, 2001a).

Os critérios de diagnóstico (Tabela 1) mais atuais são da autoria de Favrot *et al.* (2010).

Tabela 1 – Critérios para o diagnóstico da DAC e sua utilização. Sensibilidade e especificidade associadas aos critérios. Segundo Favrot *et al.*, 2010.

Utilização		Fiabilidade
Conjunto 1		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Aparecimento de sinais antes dos 3 anos de idade; 2. Modo de vida maioritariamente de interior; 3. Prurido responsivo aos glucocorticóides; 4. Infecções crónicas ou recorrentes por leveduras; 5. Extremidades dos membros anteriores afetadas; 6. Pavilhões auriculares afetados; 7. Margens das orelhas não afetadas; 8. Área dorso-lombar não afetada. 	<ul style="list-style-type: none"> • Usado para estudos clínicos e adaptação dos critérios exigidos com base no objetivo do estudo. • Se for necessária especificidade superior, deverão ser cumpridos 6 critérios (por exemplo, ensaios de fármacos com potenciais efeitos colaterais). • Se for necessária maior sensibilidade, deverão ser cumpridos 5 critérios (por exemplo, estudos epidemiológicos). 	<p>5 critérios cumpridos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidade de 85,4%. • Especificidade de 79,1%. <p>6 critérios cumpridos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidade de 58,2 %. • Especificidade de 88,5%.
Conjunto 2		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Aparecimento de sinais antes dos 3 anos de idade; 2. Modo de vida maioritariamente de interior; 3. Prurido responsivo aos glucocorticóides; 4. Prurido sem lesões na fase inicial; 5. Extremidades dos membros anteriores afetadas; 6. Pavilhões auriculares afetados; 7. Margens das orelhas não afetadas; 8. Área dorso-lombar não afetada. 	<ul style="list-style-type: none"> • Usado para avaliar a probabilidade do diagnóstico de dermatite atópica. • 5 critérios deverão ser cumpridos. • Não deve ser utilizado sozinho para o diagnóstico DAC e devem ser excluídas doenças com manifestações semelhantes. 	<p>5 critérios cumpridos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidade de 77,2%. • Especificidade de 83%. <p>6 critérios cumpridos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidade de 42%. • Especificidade de 93,7%.

2.5.1. DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

Como já foi referido, o principal sinal clínico da DAC é o prurido e as complicações secundárias podem variar de animal para animal. Por este motivo, a lista de diagnósticos diferenciais pode ser bastante vasta (DeBoer & Hillier, 2001a).

Os sinais clínicos da DAC são comuns a outras doenças cutâneas e, num animal atópico, podem estar presentes outras alterações que exacerbam a sintomatologia por ela apresentada (Olivry *et al.*, 2010b).

Como diagnósticos diferenciais relevantes temos a dermatite alérgica à picada da pulga (DAPP), a reação adversa ao alimento (RAA), a piodermite por *Staphylococcus pseudintermedius*, a dermatite por *Malassezia*, a sarna sarcóptica e a dermatite de contacto (DeBoer & Hillier, 2001a; Plant & Reedy, 2006; Favrot, 2009; Nuttall, Harvey & McKeever, 2009a). Todavia, existem outros diagnósticos diferenciais que merecem atenção dependendo da apresentação clínica e idade do animal, tais como: demodicose, dermatofitose, cheiletielose, linfoma cutâneo, entre outros (DeBoer & Hillier, 2001a; Plant & Reedy, 2006; Favrot, 2009; Nuttall *et al.*, 2009a).

A leishmaniose também deve ser considerada como diagnóstico diferencial em países endémicos como Portugal.

2.5.2. HISTÓRIA PREGRESSA

Os animais apresentam-se à consulta com história de prurido em maior ou menor grau. Este pode manifestar-se de diversas formas: coçar, lamben ou esfregar. O prurido responde positivamente ao tratamento com um glucocorticoide administrado em doses anti-pruriginosas (0,5 – 1 mg/kg, *per os* (PO) a cada 12 horas).

Na consulta deverá ser obtida a seguinte informação: duração dos problemas dermatológicos, idade do animal aquando do seu aparecimento, desenvolvimento e sazonalidade da doença, informação sobre cachorros da mesma ninhada, tipo e distribuição dos sinais e resposta do paciente a tratamentos médicos prévios (quando aplicável) (Willemse, 2007).

A anamnese deve também focar-se em aspetos como a existência de outros animais em casa, o tipo de alimentação, os locais de passeio, se o animal é de exterior ou interior, o tipo de cama onde dorme e o controlo parasitário. Todas estas informações tornam-se preciosas, não só para o diagnóstico, como também para a implementação da terapêutica adequada (Willemse, 2007).

Normalmente estes cães demonstram também otites recorrentes (Muller & Jackson, 2003).

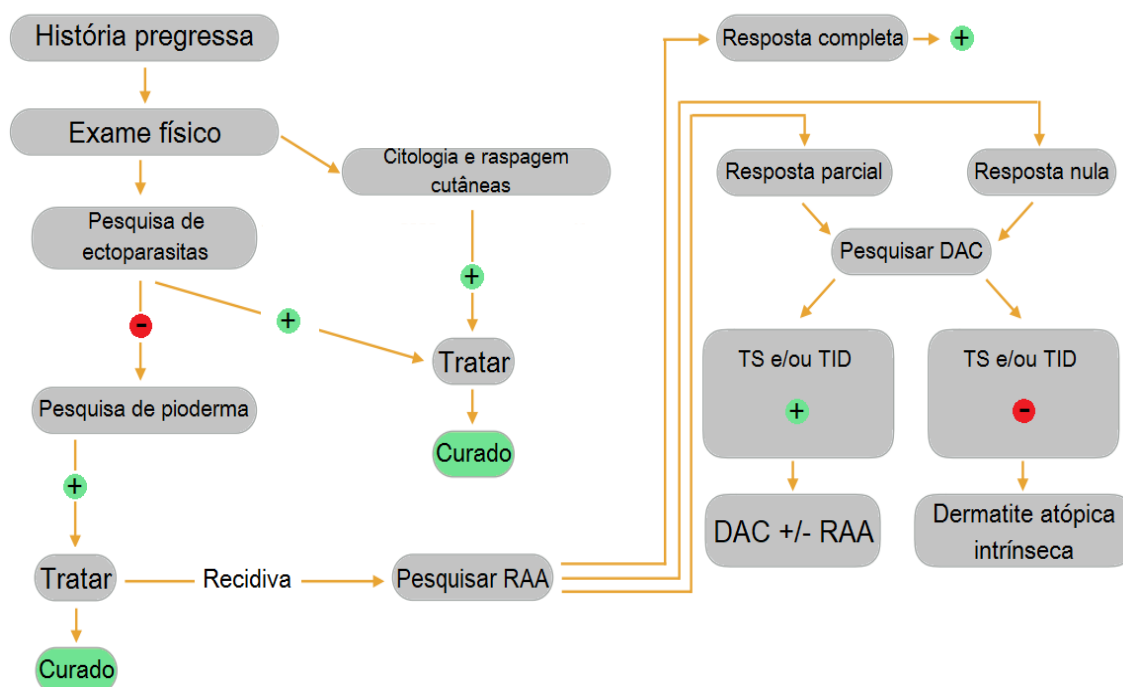
2.5.3. EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO

Grande parte dos exames complementares de diagnóstico (Figura 2) são direccionados para a exclusão dos diagnósticos diferenciais e não são específicos para a detecção da DAC.

Os testes alergológicos, sejam testes intradérmicos (TID) ou testes serológicos (TS), apenas servem de apoio e fortalecimento ao diagnóstico clínico, não possuindo sensibilidade nem especificidade completas. Animais saudáveis e assintomáticos podem demonstrar resultados positivos aos alergénios (Bond *et al.*, 1994; Lian & Halliwell, 1998; DeBoer & Hillier, 2001a; DeBoer & Hillier, 2001b).

Cerca de 60% dos cães apresentam ótimas respostas quando a imunoterapia é implementada precocemente com base nos resultados serológicos (Zanon *et al.*, 2008). Contudo, é de realçar que cerca de 10 a 20% dos cães diagnosticados apresentam resultados negativos aos testes (TID e TS), sendo esta condição designada de dermatite atópica intrínseca, vulgarmente diagnosticada em cães da raça Bouledogue Francês (Nuttall, 2008; Brazis, 2011).

Figura 2 – Diagnóstico da dermatite atópica canina. Adaptado de Halliwell, 2016, *8th World Congress of Veterinary Dermatology*.



RAA – reação adversa ao alimento; DAC – dermatite atópica canina; TS – testes serológicos; TID – testes intradérmicos.

2.5.3.1. CITOLOGIA E CULTURA

Para a deteção e/ou exclusão de piodermite por *Staphylococcus* sp. ou dermatite por *Malassezia* deve ser sempre realizada uma citologia cutânea. Em caso de suspeita de doenças parasitárias (sarna sarcóptica ou demodicose) deverão ser executadas raspagens cutâneas superficiais e profundas.

2.5.3.2. BIÓPSIA E HISTOPATOLOGIA

Foi identificado um padrão inflamatório das lesões dermatológicas de DAC caracterizado por dermatite perivascular mista, crónica e hiperplásica com um infiltrado celular constituído por mastócitos, células dendríticas apresentadoras de antígenos, linfócitos T e poucos linfócitos B. Os neutrófilos e eosinófilos encontram-se em número reduzido (Olivry *et al.*, 1997; Olivry & Hill, 2001b). Contudo, este aspeto histopatológico não é específico e é inadequado para estabelecer o diagnóstico de DAC (Olivry & Hill, 2001b; Favrot, 2009).

Contudo, a biópsia de pele é importante no diagnóstico diferencial de linfoma cutâneo (Favrot, 2009).

2.5.3.3. DIETA DE RESTRIÇÃO

Se a sintomatologia do animal não for sazonal, deve ser submetido a uma dieta de restrição para exclusão de reação adversa ao alimento. Esta dieta deve ser efetuada durante 8 a 12 semanas. Deve recorrer-se a rações comerciais do tipo hidrolisado ou com uma nova fonte proteica, sendo também possível utilizar dietas caseiras com as mesmas características. No caso de haver remissão das manifestações clínicas, deverá ser reintroduzido o alimento habitual para provocar o organismo. Se houver uma recidiva dos sinais clínicos, especialmente prurido, conclui-se o diagnóstico de RAA (Nuttall, 2008; Nuttall *et al.*, 2009a; Olivry *et al.*, 2015).

Este método de diagnóstico também deve ser realizado em casos sazonais de cães que apresentem sinais clínicos de DAC e deve ser repetido em casos de atopia bem controlada cujos sinais clínicos voltem a recidivar (Favrot, 2009; Olivry *et al.*, 2015).

2.5.3.4. TESTES INTRADÉRMICOS

Para a execução destes testes é necessário fazer tricotomia na região lateral do tórax, delimitar as zonas de inoculação dos extratos alergénicos com um marcador impermeável e com cerca de 3 cm de distância entre cada uma (Hillier & DeBoer, 2001).

Devem ser inoculadas soluções de controlos positivo (ex: fosfato de histamina) e negativo (ex: soro fisiológico tamponado) para que seja perceptível a existência ou não uma reação cutânea (Hillier & DeBoer, 2001). *A posteriori* são administrados 0,05 mL de extrato alergénico em cada uma das marcas anteriormente delineadas (Hillier & DeBoer, 2001).

Será possível proceder à interpretação dos resultados cerca de 15 minutos depois, através da avaliação da tumefação cutânea gerada, utilizando-se uma escala de 0 a 4, na qual 0 equivale a uma reação igual ao controlo negativo e as reações entre 1 e 4 são consideradas positivas (Hillier & DeBoer, 2001).

Estes testes detetam a capacidade de desgranulação dos mastócitos (o que provoca uma reação de hipersensibilidade) através da exposição a extratos de alergénios de pólenes, insetos, fungos, ácaros e extratos epidérmicos (DeBoer & Hillier, 2001a; Hillier & DeBoer, 2001).

A fim de garantirem uma boa execução deste procedimento grande parte dos clínicos opta por sedar os animais (Hillier & DeBoer, 2001).

Existem fármacos que podem falsear os resultados dos TID e, como tal, deve ser respeitado o intervalo entre a administração do fármaco e a realização dos testes (Barbet & Halliwell, 1989; Nuttall *et al.*, 2009a). Assim, a terapia com anti-histamínicos orais, glucocorticóides orais ou injetáveis deve ser suspensa durante 7, 14 e um mínimo de 28 dias, respetivamente (Olivry & Saridomichelakis, 2013).

A administração a longo prazo de ácidos gordos essenciais pode suprimir a reatividade cutânea a alguns alergénios (Bond *et al.*, 1993).

Na existência de lesões primárias ou secundárias, a administração dos extratos deve ser feita o mais longe possível destas para não comprometer a interpretação dos resultados. Em caso de inflamação da pele os TID não devem ser realizados (Hillier & DeBoer, 2001).

Os cães demasiado jovens podem revelar reações a apenas alguns alergénios e ainda não terem desenvolvido hipersensibilidade a outros (Hillier & DeBoer, 2001). Devido

a este facto, estes testes apenas são realizados em cães com idade igual ou superior a 1 ano e meio de idade.

Os falsos negativos podem ocorrer devido a diluição excessiva do concentrado alergénico, má execução da técnica, interação com medicamentos, quantidade insuficiente de alergénio injetado, fatores intrínsecos ao paciente, realização do teste após o pico sazonal, seleção incorreta dos alergénios e diminuição da potência dos mesmos por mau acondicionamento ou expiração do prazo de validade. Resultados falsos positivos podem ocorrer devido a diluição incorreta dos extratos, lesão por má execução da técnica, propriedades irritantes inerentes aos alergénios injetados e administração accidental de ar (Hillier & DeBoer, 2001; Patel *et al.*, 2010).

2.5.3.5. TESTES SEROLÓGICOS

Este método de diagnóstico tem como finalidade a quantificação da concentração sérica de IgE específica contra certos alergénios como pólenes, ácaros e fungos (DeBoer & Hillier, 2001b; Plant & Reedy, 2006). Estes testes baseiam-se na reação do soro do paciente com um extrato alergénico específico. Os anticorpos que não reagem são removidos por lavagem, sendo o anticorpo ligado ao alergénio detetado por um reagente específico para IgE (emparelhado previamente a uma enzima ou radioisótopo) (DeBoer & Hillier, 2001b).

Os testes serológicos (TS) providenciam uma maior comodidade dado que não se recorre a químicos, a tricotomia, nem a sedação. Podem também ser realizados em cães com dermatite difusa. A sua ação sobre os fármacos administrados é diminuta ou inexistente e são menos invasivos (Zanon *et al.*, 2008; Patel *et al.*, 2010; Olivry & Saridomichelakis, 2013).

Uma das principais desvantagens dos TS é o facto de não possuírem especificidade nem sensibilidade completas visto que animais saudáveis podem ter resultados positivos e animais doentes podem apresentar resultados negativos (DeBoer & Hillier, 2001b).

Resultados falsos negativos podem ocorrer devido ao instante impróprio de realização do teste (muito tempo após a época de polinização), à interação com glucocorticóides ou anti-histamínicos e/ou à seleção desajustada do painel de alergénios (Miller *et al.*, 1992; Patel *et al.*, 2010). Por outro lado, os falsos positivos estão, geralmente, relacionados com problemas intrínsecos à realização do teste, influência de fatores sazonais ou reações cruzadas entre alergénios (Patel *et al.*, 2010).

2.6. TRATAMENTO

A inexistência de um tratamento único e permanente deve-se ao desconhecimento da etiologia concreta da patologia. Assim, o tratamento da DAC (Tabelas 2 e 3) é multimodal e deve ser ajustado a cada animal em particular, tendo em conta as manifestações clínicas, as lesões secundárias, o temperamento do cão, as possibilidades económicas dos proprietários, entre outros (Olivry & Sousa, 2001; Nuttall, 2008; Nuttall *et al.*, 2009a).

A terapêutica da DAC pode ser abordada de três formas: através do controlo sistemático do prurido, evitação de alérgenos ou imunoterapia específica (Kahn, 2007).

As diretrizes de tratamento mais atuais são da autoria de Olivry *et al.* (2015), membros do *International Committee on Allergic Diseases of Animals* (ICADA), que procederam à atualização da abordagem terapêutica de 2010 proposta pela *International Task Force on Canine Atopic Dermatitis* (ITFCAD).

Tabela 2 – Tratamento da DAC aguda. Segundo Olivry *et al.*, 2015. *International Committee on Allergic Diseases of Animals* (ICADA).

Tratamento de crises agudas de DAC	
1. Identificação e evitação de alérgenos.	1.1. Identificação e supressão de fatores desencadeantes das crises (pulgas, alérgenos ambientais e alimentares e ácaros);
	1.2. Avaliação do uso de terapia antimicrobiana, segundo diretrizes em vigor no nosso país. Os antimicrobianos tópicos podem ter um efeito de secagem e irritação da pele.
2. Melhoria da higiene e estado da pele e pêlo.	2.1. Banhos com champôs não irritantes. As formulações emolientes que contêm lípidos, açúcares complexos e antissépticos (Allermyl®, Virbac) ou fitosfingosina, óleo de framboesa e lípidos (Douxo® Calm, Ceva) demonstraram ter um efeito modesto sobre lesões cutâneas e prurido em cães alérgicos.
	3.1. Tratamento a curto prazo com glucocorticóides tópicos para lesões localizadas (os médicos veterinários devem adaptar o tratamento à gravidade dos sinais clínicos);
	3.2. Tratamento a curto prazo com glucocorticóides sistêmicos para lesões generalizadas (os médicos veterinários devem adaptar o tratamento à gravidade dos sinais clínicos);
3. Redução do prurido e lesões cutâneas por ação de fármacos.	3.3. Deve-se ter cuidado para evitar a atrofia da pele induzida por glucocorticóides que quase sempre se desenvolverá após a aplicação diária a médio e longo prazo do medicamento nos mesmos locais da pele;
	3.4. O tratamento de crises agudas de DAC com glucocorticóides injetáveis de ação prolongada não é recomendado;
	3.5. O oclacitinib (APOQUEL®, Zoetis) pode ser prescrito de 0,4 a 0,6 mg / kg por via oral duas vezes ao dia até 14 dias para reduzir rapidamente o prurido em cães com DAC e consequentemente as lesões cutâneas. O tratamento a curto prazo com oclacitinib parece seguro.

Tabela 3 – Tratamento da DAC crónica. Segundo Olivry *et al.*, 2015. *International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA)*.

Tratamento da DAC crónica	
1. Identificação e evitação de alérgenos.	1.1. Dietas de restrição-provocação em cães com manifestações não sazonais;
	1.2. Implementação de um regime eficaz de controlo de pulgas em regiões endémicas;
	1.3. Implementação de medidas de controlo de ácaros do pó;
	1.4. Avaliação do uso de terapia antimicrobiana no caso de haver sinais de infeção da pele e/ou ouvidos.
2. Melhoria da higiene e estado da pele e pêlo.	2.1. Banhos com champôs não irritantes ou anti-seborreicos/antimicrobianos, consoante as lesões cutâneas;
	2.2. Suplementação com ácidos gordos essenciais.
	3.1. Tratamento com glucocorticóides tópicos ou tacrolimus para lesões localizadas, consoante o necessário para controlar os sinais clínicos, devendo ser aplicados intermitentemente após uma fase de indução de aplicação diária, devido ao risco de atrofia da pele induzida;
3. Redução do prurido e lesões cutâneas por ação de fármacos.	3.2. Tratamento com glucocorticóides orais, ciclosporina, oclacitinib ou interferão- γ subcutâneo para lesões generalizadas ou graves, conforme o necessário para controlar os sinais clínicos;
	3.3. Suplementação com ácidos gordos essenciais para reduzir a utilização de glucocorticóides. Os anti-histamínicos são mais eficazes na profilaxia do que no tratamento.
	4.1. Evitação de alérgenos;
4. Implementação de estratégias para evitar a recorrência dos sinais clínicos.	4.2. Utilização de farmacoterapia profilática. A administração tópica de glucocorticóides durante 2 dias seguidos, atrasa a recorrência de lesões sem provocar atrofia cutânea;
	4.3. Implementação de imunoterapia específica. Pode ser utilizada em conjunto com todas as outras opções de tratamento. Esta intervenção deve ser interrompida em cães que apresentem uma remissão completa e prolongada de sinais clínicos.

2.6.1. TRATAMENTO DIRIGIDO AO PERFIL DE SENSIBILIZAÇÃO DO ANIMAL

2.6.1.1. EVITAÇÃO ALERGÉNICA

A abordagem ideal seria dar ao animal todas as condições para evitar os alergénios. Todavia esta metodologia é um pouco utópica, uma vez que isso implicaria muita disponibilidade, trabalho e colaboração por parte dos proprietários (Zanon *et al.*, 2008; Carlotti, 2009). Além do mais, a erradicação total de alergénios no meio é uma prática inexequível, pois eles são coisas comuns com que o animal contacta no dia-a-dia (ex: relva do jardim). No entanto, é possível diminuir a exposição do animal aos mesmos (Heska Corporation, 2014).

2.6.1.2. IMUNOTERAPIA ESPECÍFICA

Esta abordagem tem como finalidade melhorar a sintomatologia associada à exposição aos alergénios. Consiste na injeção subcutânea de doses crescentes progressivas de alergénios aos quais o animal apresenta hipersensibilidade (Bousquet *et al.*, 1998; Olivry & Sousa, 2001; Kahn, 2007).

Apresenta efeitos secundários (de gravidade variável) pouco frequentes e gera benefícios em 50-80% de cães com DAC (Griffin & Hillier, 2001; Nuttall *et al.*, 2009a). Existe unanimidade quanto ao sucesso deste tratamento que permite que o animal permaneça em contacto com os alergénios sem desenvolver uma reação de hipersensibilidade, apesar de ainda não se saber ao certo qual o mecanismo de ação da imunoterapia (Brazis & Pol, 2007).

Poderá desenvolver-se um aumento do prurido no início do tratamento, mas com o passar do tempo esta reação diminui (Kahn, 2007). Com base nos resultados dos TS ou TID, história pregressa, ambiente ou local geográfico são selecionados os alergénios a utilizar no tratamento. Contudo, o êxito da terapia também depende da eliminação de infeções secundárias e/ou de outras alergias concomitantes e da cooperação dos donos (Plant & Reedy, 2006; Kahn, 2007).

Este método continua a ser o único disponível que pode conduzir a uma remissão total ou parcial da doença (Olivry & Sousa, 2001). Contudo, nem todos os animais com DAC são bons candidatos. A imunoterapia é adequada a animais que possuam IgE alergénio-específicas em circulação; farmacoterapia ineficaz; evitação dos alergénios

inexequível; proprietários recetivos e empenhados; sintomas presentes por mais de 4 a 6 meses e quando se deseja reduzir a utilização de glucocorticóides (Griffin & Hillier, 2001; Olivry & Sousa, 2001; Plant & Reedy, 2006). Também pode ser benéfica para animais que sofram de DAC sazonal de curta duração (Griffin & Hillier, 2001).

O protocolo abrange uma fase de indução e outra de manutenção. Na indução, a dose dos alérgenos administrada vai sendo aumentada gradualmente até se obter a dose de manutenção. O intervalo de administração das doses de manutenção é ajustado à medida da resposta do paciente (Kahn, 2007).

A resposta ao tratamento é relativamente lenta e pode demorar entre 6 a 12 meses (Plant & Reedy, 2006; Nuttall *et al.*, 2009a). Os resultados devem ser avaliados através da comparação dos sinais clínicos em épocas análogas (Kahn, 2007).

2.6.2. TRATAMENTO SINTOMÁTICO

2.6.2.1. GLUCOCORTICÓIDES DE AÇÃO SISTÉMICA

Os glucocorticóides (prednisona, prednisolona e metilprednisolona) são os fármacos mais frequentemente prescritos para reduzir o prurido e são muito eficazes, tendo um início de ação bastante rápido (Olivry & Mueller, 2003; Miller, Griffin & Campbell, 2013b). O efeito anti-alérgico é conseguido nas doses entre 0,5 mg/kg (dose anti-pruriginosa) e 1 mg/kg (dose anti-inflamatória), administradas uma ou duas vezes ao dia. À medida que os sinais clínicos de DAC vão diminuindo, reduz-se a dose até atingir uma dose e uma frequência de administração mais baixas nas quais as manifestações clínicas estão controladas, os efeitos secundários são mínimos e o paciente mantém uma boa qualidade de vida (Olivry *et al.*, 2010b). A dose mínima exigida para o controlo dos sinais de cada animal pode variar de semana para semana ou mesmo sazonalmente (Mueller & Jackson, 2003).

Os efeitos secundários frequentes como a poliúria, polidipsia e polifagia reduzem significativamente a colaboração dos proprietários (Scott, Griffin & Campbell, 2013; Plumb, 2002; Olivry & Sousa, 2001).

Uma administração a longo termo de glucocorticóides pode resultar em sérias complicações incluindo pancreatite, úlcera gastrointestinal, lipidémia, diabetes *mellitus*, perda de massa muscular e hiperadrenocorticismos iatrogénicos (Scott, Griffin & Campbell, 2013; Plumb, 2002; Olivry & Sousa, 2001).

A dexametasona, a betametasona e a triancinolona podem ser prescritas para a remissão de casos graves e devem ser administradas num curto prazo (Nuttall, 2008).

2.6.2.2. GLUCOCORTICÓIDES DE APLICAÇÃO TÓPICA

Os medicamentos em *spray* contendo glucocorticóides como o aceponato de hidrocortisona a 0,0584% (Cortavance® *spray*, Virbac) demonstraram ter eficácia na redução do prurido e consequentemente das lesões cutâneas de cães com DAC (DeBoer *et al.*, 2002; Bizikova, Linder, Paps & Olivry, 2010).

Os glucocorticóides tópicos são adequados quando as lesões cutâneas são localizadas e para tratamentos a curto prazo (Nuttall *et al.*, 2009b).

Os efeitos adversos da sua utilização a médio e longo prazo incluem atrofia cutânea, comedões, entre outros (Gross, Walder & Irke, 1997; Kimura & Doi, 1999).

2.6.2.3. CICLOSPORINA

A ciclosporina é um polipéptido cíclico com boas propriedades imunomoduladoras aprovado para o controlo da dermatite atópica em cães. O início de ação demorado deste fármaco limita a sua utilidade para o alívio imediato do prurido em agudizações (Olivry *et al.* 2010; Navarro, Crastes, Benizeau & McGahie, 2015; Guaguère, Steffan & Olivry, 2004; Kovalik, Thoday & van den Broek, 2012; Forsythe & Paterson, 2014).

Tem sido usada também para outras doenças de pele em cães como fístula perianal e adenite sebácea (Forsythe & Paterson, 2014). Pode também ser administrada de forma segura concomitantemente com o oclacitinib, de acordo com as instruções do detentor da autorização de introdução no mercado, durante 3 semanas consecutivas (Panteri, Strehlau, Helbig, Prost & Doucette, 2016).

Normalmente, inicia-se o tratamento com a dose de 5 mg/kg administrada uma vez ao dia durante 4 a 6 semanas (período de latência para a eficácia clínica), até à redução dos sintomas em 50%. Posteriormente, a dose é reduzida para metade (2,5 mg/kg) ou é aumentado o intervalo entre administrações. A redução da dose não conduz, por norma, a uma diminuição da eficácia (Olivry *et al.*, 2010a; Olivry *et al.*, 2010b).

Os efeitos adversos mais comuns são ao nível do trato gastrointestinal durante as primeiras semanas de tratamento (Steffan, Favrot & Mueller, 2006; Steffan, Parks & Seewald, 2005). Num estudo onde foram avaliados 672 cães atópicos tratados com ciclosporina, as alterações gastrointestinais foram observadas em 45% dos

indivíduos. O vômito foi registado em 25% a 31% dos cães e 18% a 20% dos animais produziram diarreia (Nuttall, Reece & Roberts, 2014).

Estes efeitos são geralmente ligeiros, não requerem tratamento e raramente exigem interrupção da ciclosporina. Para reduzir a incidência de vômitos e/ou diarreia o tratamento deve ser iniciado com uma dose baixa, aumentando gradualmente para a dose terapêutica ou reduzindo a frequência da administração (Nuttall *et al.*, 2014).

A administração da ciclosporina com o alimento pode ajudar a contrariar os efeitos gastrointestinais e, se necessário, o vômito pode ser controlado com antieméticos (maropitant ou metoclopramida) ou protetores gástricos (sucralfato, ranitidina ou cimetidina). O sucralfato deve ser administrado pelo menos uma hora antes da ciclosporina para evitar a redução da sua absorção e biodisponibilidade. Os suplementos ricos em fibra e probióticos podem ajudar a melhorar a consistência das fezes. (Palmeiro, 2013).

O uso prolongado de fármacos imunomoduladores em cães aumenta o risco de infecções bacterianas, fúngicas, virais, protozoárias ou outros organismos como *Demodex canis* (Nuttall *et al.*, 2014).

Com a administração de doses mais elevadas (mais de 15 mg/kg diariamente), surgem outros efeitos secundários, tais como hiperplasia gengival, perda de peso, claudicação e aumento do crescimento do pêlo e unhas (Mueller & Jackson, 2003).

2.6.2.4. TACROLIMUS

Este fármaco formulado para aplicação tópica a 0,1% tem eficácia demonstrada no tratamento de lesões cutâneas localizadas em cães atópicos e diminui a intensidade do prurido (Bensignor & Olivry, 2004; Marsella, Nicklin, Sanglio & Lopez, 2004).

A sua eficácia comprovou-se maior quando utilizado 2 vezes ao dia durante 1 semana, reduzindo-se, posteriormente, a frequência de administração de forma gradual até atingir uma posologia de manutenção dos sinais clínicos (Olivry *et al.*, 2010b).

O tacrolimus tem um início de ação demorado, não sendo adequado para crises agudas de DAC. Não deve ser administrado em caso de úlceras ou erosões da pele (Olivry *et al.*, 2010a).

Esta substância está disponível no mercado na forma de pomada nas concentrações de 0,1% e 0,03% (Protopic®, Astellas Pharma), sendo este um medicamento de uso humano.

2.6.2.5. OCLACITINIB

Este fármaco demonstrou inibir a sinalização da JAK1 sobre a IL-31 e reduz significativamente o prurido induzido por ela em cães com idade superior a doze meses (Zoetis, 2014; Gonzales *et al.*, 2013; Gonzales *et al.*, 2014). A atividade deste fármaco não se limita ao efeito anti-pruriginoso. Tem também propriedades anti-inflamatórias como é demonstrado pela sua capacidade de inibição das citocinas pró-inflamatórias e pró-alérgicas (Gonzales *et al.*, 2014).

É eficaz (Gráficos 1 e 2), tem um início de ação rápido e uma boa avaliação da sua segurança, como já foi demonstrado em ensaios clínicos aleatórios controlados em cães com proprietários. No entanto, é relativamente dispendioso quando comparado com glucocorticóides de ação sistémica. Tem também menos efeitos secundários a nível do trato gastrointestinal do que a ciclosporina administrada de forma oral (Little, King, Davis, Cosgrove & Stegemann, 2015). É recomendado não só no manejo de agudizações, mas também no tratamento a longo prazo (Cosgrove *et al.*, 2013a; Cosgrove *et al.*, 2013b; Cosgrove *et al.*, 2015; Collard *et al.*, 2014; Gaydene *et al.*, 2014; Little *et al.*, 2015).

Este fármaco tem uma ligação fraca às proteínas plasmáticas e mínima inibição do citocromo P450, menorizando o risco de interação com outros fármacos (Collard *et al.*, 2014).

Gráfico 1 – Controlo do prurido. Maleato de oclacitinib (APOQUEL®) *versus* dexametasona. Segundo Zoetis, 2016.

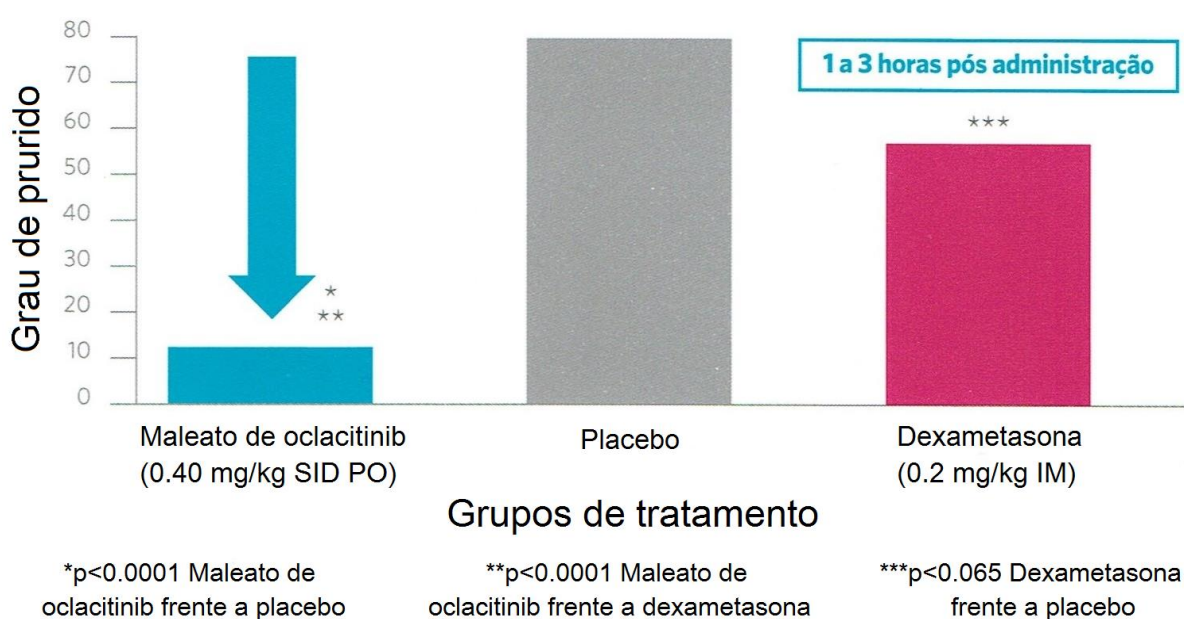
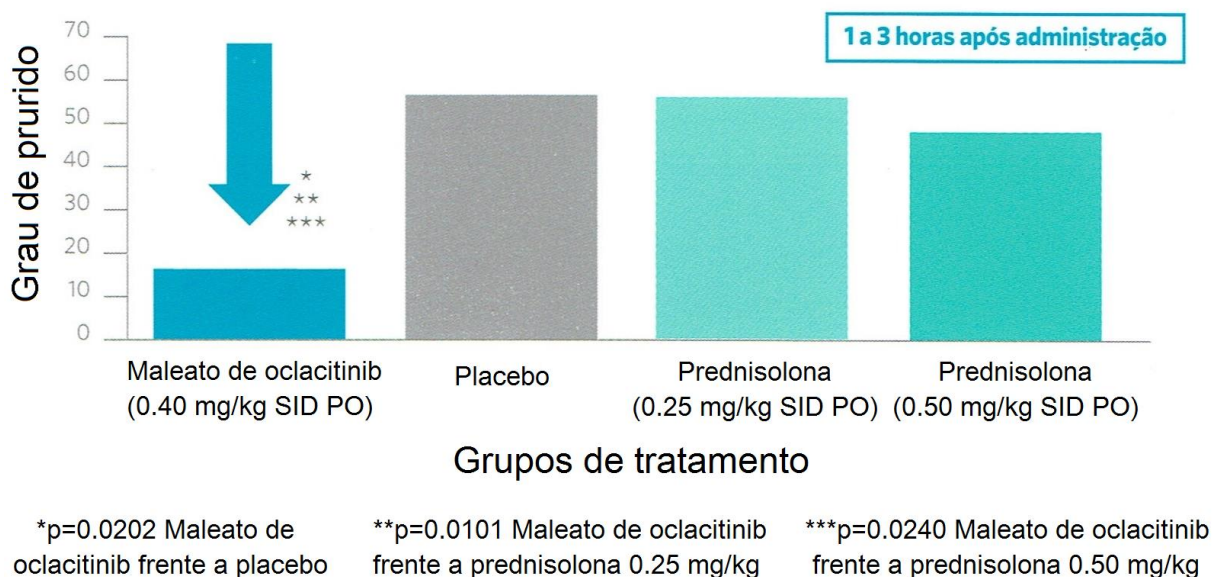


Gráfico 2 – Controlo do prurido. Maleato de oclacitinib (APOQUEL®) *versus* prednisolona. Segundo Zoetis, 2016.



O oclacitinib possui um rápido início de ação inibidora das citocinas dependentes da JAK1 e o seu efeito contra as citocinas dependentes da JAK2 envolvidas na hematopoiese (como a eritropoietina) é mínimo (Gonzales *et al.*, 2014). Contudo, foi referida atividade sobre a JAK2 em estudos realizados por Gonzales *et al.* (2014) e Gonzales *et al.*, (2016).

Num estudo levado a cabo por Cosgrove *et al.* (2013b), que comparou a eficácia e segurança da ciclosporina com o oclacitinib, foi possível observar-se, relativamente à hematologia dos dois grupos (animais tratados com ciclosporina e animais tratados com oclacitinib), uma pequena diminuição na média dos leucócitos (neutrófilos, eosinófilos e monócitos) até ao dia 28 do tratamento, mas esta manteve-se estável até ao dia 84. Embora as contagens em média tenham ficado dentro do intervalo de referência, alguns indivíduos desenvolveram durante o estudo leucopenia devido a neutropenia. Verificou-se ainda que houve uma tendência para o aumento das médias do hematócrito e hemoglobina em ambos os tratamentos ao longo do estudo, sendo este aumento mais pronunciado no grupo tratado com ciclosporina.

Gonzales *et al.* (2014) desenvolveram um ensaio com células de medula óssea de cão isoladas em ambiente estéril no qual se avaliou, entre outros parâmetros, a influência do oclacitinib sobre a eritropoiese. Foi possível observar que o oclacitinib exerceu muito menos efeito sobre a eritropoietina do que sobre as citocinas envolvidas no aparecimento do prurido e inflamação da pele. O fármaco inibiu principalmente a

JAK1, não causando efeitos adversos sobre outras quinases, que não da família JAK, o que sugere que o oclacitinib seja um inibidor seletivo destas quinases.

Mais uma vez, foram observadas alterações insignificantes a nível do hemograma num estudo de Cosgrove *et al.* (2013b) que pretendia determinar a eficácia e segurança do oclacitinib, estando os valores obtidos dentro dos intervalos de referência.

Outras das vantagens deste medicamento são o facto de não interferir com os testes alérgicos (testes intradérmicos e testes serológicos) e poder ser utilizada em combinação com a imunoterapia em agudizações (Cosgrove *et al.*, 2013).

Embora possa não funcionar em todos os animais atópicos, é uma terapêutica bastante eficaz e bem tolerada pelos cães (Marsella, 2016). Infelizmente, os benefícios de alívio do prurido providenciados pelo oclacitinib são de curta duração, uma vez que quando a medicação é interrompida os sinais clínicos regressam rapidamente e, por vezes, com uma intensidade maior do que antes do tratamento (Marsella, 2016).

Os efeitos adversos (Tabelas 4 e 5) são pouco comuns e incluem anorexia, vômito e diarreia (Cosgrove *et al.*, 2013a; Cosgrove *et al.*, 2013b; Cosgrove *et al.*, 2015; Little *et al.*, 2015).

Tabela 4 – Perfil de segurança do Maleato de oclacitinib (dose recomendada) *versus* Placebo. Segundo Zoetis, 2016.

Efeitos adversos	Estudos de Dermatite Atópica		Estudos de Prurido	
	Placebo (n = 147)	Maleato de oclacitinib (n = 152)	Placebo (n = 220)	Maleato de oclacitinib (n = 216)
Diarreia	3,4%	4,6%	0,9%	2,3%
Vômito	4,1%	3,9%	1,8%	2,3%
Anorexia	0%	2,6%	0%	1,4%
Nódulos cutâneos ou subcutâneos	2,7%	2,6%	0%	1,0%
Letargia	1,4%	2,0%	1,4%	1,8%
Polidipsia	1,4%	0,7%	0%	1,4%

Os sinais clínicos reportados após o início do tratamento com oclacitinib foram piodermite, nódulos cutâneos, otite, vômito, diarreia, histiocitoma, cistite, anorexia,

letargia, micoses cutâneas, pododermatite, lipoma, polidipsia, linfadenopatia, náusea, polifagia, agressividade e perda de peso (Cosgrove *et al.*, 2013a).

Tabela 5 – Perfil de segurança do Maleato de oclacitinib (dose recomendada) *versus* Prednisolona oral (0,25 – 0,5 mg/kg BID). Segundo Zoetis, 2016.

Efeitos adversos	Estudo de Prurido	
	Prednisolona (n = 114)	Maleato de oclacitinib (n = 105)
Polidipsia	38,6%	4,8%
Poliúria	27,2%	1,0%
Polifagia	15,8%	6,7%
Incontinência urinária	11,4%	0,0%
Letargia	8,8%	2,9%

2.6.2.6. ANTI-HISTAMÍNICOS DO TIPO 1

Estudos controlados não forneceram uma evidência conclusiva da eficácia destes fármacos no tratamento da DAC (Olivry *et al.*, 2010b). A baixa eficácia deste tipo de anti-histamínicos pode ser devido à falta de relevância da histamina e/ou dos recetores da histamina do tipo 1 (H1) na perseverança das lesões crónicas de DAC (Olivry *et al.*, 2010a). Outra possível explicação para a baixa eficácia, é o facto das doses ou frequências de administração utilizadas serem inadequadas, uma vez que são extrapoladas de dados farmacológicos obtidos em seres humanos sem terem sido realizados estudos suplementares em cães (Olivry *et al.*, 2010b).

Posto isto, o médico veterinário deve limitar a prescrição de anti-histamínicos do tipo 1 aos fármacos com efeito inibitório da histamina nos TID em cães, que são a hidroxizina, na dose de 2 mg/kg, de 12 em 12 horas e cetirizina na dose de 0,5-1 mg/kg de 24 em 24 horas (Bizikova, Papich & Olivry, 2008; Olivry *et al.*, 2010a).

Este tipo de fármacos deve ser administrado como profilaxia para manter os recetores H1 num estado inerte antes que a histamina seja libertada durante uma reação de hipersensibilidade do tipo 1 (Olivry *et al.*, 2010a).

Os efeitos adversos mais comuns são a sedação e a letargia (Olivry *et al.*, 2010b) e podem ser responsáveis pelo pequeno benefício observado em alguns cães atópicos quando tratados com estes fármacos. Por este motivo, podem ser bastante úteis em cães com insónias associadas ao prurido (Nuttall & McEwan, 2006; Plant, 2008; Olivry *et al.*, 2010a).

2.6.2.7. ÁCIDOS GORDOS ESSENCIAIS

Os ácidos gordos essenciais ômega-6 e ômega-3 têm sido recomendados para a redução dos sinais da DAC. As apresentações disponíveis são cápsulas e soluções e a maioria das dietas comerciais já se encontra suplementada com eles (Olivry *et al.*, 2010b).

O modo de ação destes compostos exige a sua incorporação nas membranas celulares, demorando várias semanas a atuar. Por este motivo não são indicados para o tratamento de crises agudas (Olivry *et al.*, 2010a). No entanto, a administração de ácidos gordos pode ser útil para melhorar o estado do pêlo e diminuir a secura da pele a longo prazo (Olivry *et al.*, 2010a).

2.6.2.8. INTERFERÃO- γ e Ω

A posologia consiste na injeção subcutânea de 5000 a 10000 unidades/kg de peso vivo, 3 vezes por semana durante 4 semanas, reduzindo posteriormente para 1 vez por semana. Os efeitos secundários não parecem ser relevantes (Iwasaki & Hasegawa, 2006; Yasukawa *et al.*, 2010).

O interferão omega recombinante felino (Virbagen® Omega, Virbac) parece ter também algum efeito clínico no tratamento da DAC (Carlotti, 2009).

2.6.2.9. RESTAURAÇÃO DA BARREIRA CUTÂNEA

Um banho semanal com um champô contendo lípidos e antissépticos (ex: clorhexidina) durante 10 minutos conduz a uma diminuição de 50% do prurido em 24 horas em 25% dos cães com DAC (Loflath, 2007), pois providencia uma remoção física dos alérgenos, bactérias e fungos, desempenhando ainda um efeito hidratante (Olivry *et al.*, 2010b).

Em caso de seborreia oleosa os champôs antisseborreicos são uma boa opção. Na presença de infeções que agravem o quadro clínico o mais adequado é um champô antisséptico (Olivry *et al.*, 2010b).

Após o banho deve ser aplicada uma solução hidratante, pois os banhos frequentes com champôs antisseborreicos e antimicrobianos podem secar e irritar a pele (Olivry *et al.*, 2010b).

3. HEMATÓCRITO

O método do microhematócrito para calcular o PCV é a forma mais simples de avaliar a massa de glóbulos vermelhos manualmente. É amplamente utilizado em medicina veterinária. O PCV é determinado pela centrifugação de sangue não coagulado num tubo capilar para separar as células do plasma (Torrance, 2000).

O hematócrito de um cão saudável pode encontrar-se entre 42-62% (52% em média) (Moritz, Fickenscher, Meyer, Failing & Weiss, 2004) ou entre 35-57% (50% em média) (Krimer, 2011).

As centrífugas que permitem centrifugar sangue para hematócrito funcionam a altas velocidades, o que garante uma compactação adequada dos eritrócitos. Os erros mínimos que ocorrem na medição do microhematócrito são, geralmente, associados à centrifugação. As centrífugas multifuncionais podem não girar suficientemente rápido para centrifugar as células e o aumento do tempo de centrifugação não compensa essa falha (Torrance, 2000).

A compactação celular adequada é conseguida com 5 minutos de centrifugação à velocidade apropriada. Num PCV acima de 50% a compressão não é tão completa após os 5 minutos, levando a uma sobrestimação da massa de glóbulos vermelhos. Nesses casos pode ser necessário um período adicional de 5 minutos de centrifugação a uma velocidade adequada (Torrance, 2000).

O excesso de enchimento do tubo capilar em mais de 75% do seu comprimento também reduzirá a taxa de compressão e aumentará o tempo de centrifugação. Quando o PCV é inferior a 25%, a compactação dos eritrócitos será maior, levando a uma subestimação do PCV, tornando o animal mais anémico do que realmente é. Pequenas variações no PCV também podem ocorrer com diferentes anticoagulantes (Torrance, 2000). O anticoagulante de escolha para o perfil hematológico é o ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA) porque preserva a morfologia celular. Os tubos que contêm citrato de sódio são utilizados para testes envolvendo tempos e fatores de coagulação. O sangue heparinizado é pouco utilizado em hematologia porque prejudica a coloração dos leucócitos, prejudicando a avaliação da morfologia. No entanto, contagens e índices básicos de eritrócitos podem ser avaliados em amostras heparinizadas (Torrance, 2000).

3.1. ANEMIA

A anemia é definida como uma diminuição na massa de glóbulos vermelhos. O volume dos eritrócitos em sangue centrifugado (PCV) é frequentemente utilizado em medicina veterinária como indicador da massa de glóbulos vermelhos pois é uma medição de fácil execução, precisa e pouco dispendiosa (Thrall, 2012a). Já existem equipamentos automáticos que determinam o hematócrito (HCT) que é utilizado a par do PCV. No entanto, podem existir pequenas diferenças entre o HCT calculado por equipamento automático e o PCV determinado por centrifugação (Thrall, 2012a). Os eritrócitos são o componente celular predominante do sangue e quando este é centrifugado correspondem, em média, a 40-45% do volume total de sangue (Cooling, 2014).

Posto isto, a anemia ocorre quando existe um desequilíbrio entre a produção de eritrócitos e a sua perda, destruição ou senescência (Thrall, 2012a).

Analisar a hidratação do animal é um passo importante na interpretação do PCV ou HCT, pois pode ocorrer anemia relativa com sobreidratação e pode existir anemia mascarada pela desidratação (Thrall, 2012a).

A eritropoiese é o processo de produção de glóbulos vermelhos maduros a partir de células estaminais hematopoiéticas (Vandekerckhove, Courtois & Coulon, 2009).

Durante o desenvolvimento dos mamíferos a eritropoiese ocorre, sucessivamente, no saco vitelino, no fígado fetal e na medula óssea (Vandekerckhove, Courtois & Coulon, 2009).

A produção de glóbulos vermelhos é regulada principalmente pela eritropoietina (EPO), uma hormona estimuladora da eritropoiese produzida por células peritubulares no córtex renal (Cooling, 2014).

Os requisitos básicos para a produção de eritrócitos são células estaminais, citocinas e um ambiente medular adequado que inclui irrigação sanguínea, oxigénio e nutrientes. Quando algum destes componentes se encontra em falta, a eritropoiese é afetada (Mills, 2000).

A anemia é uma alteração laboratorial associada a muitas doenças. A classificação da anemia como regenerativa ou não regenerativa pode auxiliar na determinação da etiologia (Thrall, 2012a).

Os esquemas de classificação (Tabela 6) dependem da contagem de reticulócitos (resposta medular), do tamanho dos glóbulos vermelhos e da concentração de hemoglobina (Thrall, 2012a). A anemia regenerativa está associada a uma elevada

contagem de reticulócitos, estando esta normal ou diminuída na anemia não regenerativa (Thrall, 2012a).

Tabela 6 – Esquema de classificação das anemias. Segundo Mills, 2000.

Resposta medular	Regenerativa	Produção de reticulócitos aumentada
	Não regenerativa	Produção de reticulócitos normal ou diminuída
Tamanho dos eritrócitos	Normocítica	Volume dos eritrócitos normal
	Microcítica	Volume dos eritrócitos inferior ao normal
	Macrocítica	Volume dos eritrócitos superior ao normal
Concentração de hemoglobina corpuscular média	Normocrômica	Concentração de hemoglobina normal
	Hipocrômica	Concentração de hemoglobina inferior ao normal

3.1.1. CAUSAS

A anemia regenerativa pode ser devida a hemorragia (aguda e crónica) ou hemólise (imuno-mediada, isoeritrólise neonatal, protozoários e corpúsculos de Heinz) (Thrall, 2012b).

A anemia não regenerativa deve-se a aplasia medular (fármacos, químicos, toxinas, estrogénio e agentes infecciosos), eritroblastopénia ou hipoplasia eritrocitária (anemia inflamatória crónica, doença renal crónica, disfunção endócrina e deficiência nutricional) (Thrall, 2012c).

3.1.2. SINAIS CLÍNICOS

As manifestações clínicas associadas à anemia são variáveis e estão não só relacionados com a diminuição da capacidade de transporte de oxigénio pelos eritrócitos, como também com a doença subjacente (Thrall, 2012a).

Os cães e gatos anêmicos podem demonstrar fraqueza, letargia, intolerância ao exercício, taquipneia e dispneia de esforço. Podem também estar presentes os seguintes sinais clínicos: sopro sistólico, esplenomegália, massa abdominal, entre outros, dependendo da sua etiologia (Thrall, 2012a).

Um início brusco indica, geralmente, uma hemorragia aguda ou hemólise que estão associadas a uma anemia regenerativa enquanto um início gradual é mais típico de anemia não regenerativa (Thrall, 2012a).

Se a anemia for aguda, o animal pode apresentar-se em choque. Na crônica os sinais clínicos são muito menos graves (Thrall, 2012a).

Os proprietários mais atentos podem detetar mucosas pálidas ou ictéricas (Thrall, 2012a).

3.1.3. DIAGNÓSTICO

Perante um animal anêmico, o objetivo final é estabelecer um diagnóstico para se iniciar a terapêutica indicada e se estabelecer o prognóstico. As informações podem ser obtidas através de métodos laboratoriais, exame físico e anamnese (Thrall, 2012a).

A abordagem mais utilizada na prática clínica baseia-se nos esquemas de classificação envolvendo uma combinação da resposta medular com o tamanho dos eritrócitos e concentração de hemoglobina. Segundo esta classificação a anemia é microcítica quando os eritrócitos possuem um tamanho inferior ao estabelecido para cada espécie, normocítica quando têm um volume normal e macrocítica quando os glóbulos vermelhos são maiores que o intervalo de referência. Relativamente à concentração corpuscular de hemoglobina a anemia pode considerar-se como hipocrômica quando as células contêm uma concentração de hemoglobina inferior ao normal e normocrômicas quando essa concentração se encontra dentro do intervalo de referência (Thrall, 2012a). No que diz respeito à resposta da medula óssea a anemia pode ser regenerativa quando ocorre uma libertação de formas imaturas dos eritrócitos (reticulócitos) para a circulação sanguínea, normalmente em casos de hemorragia e/ou hemólise. A diminuição da libertação de reticulócitos ou a sua produção normal face a uma anemia é indicativa de anemia não regenerativa e deve ser considerada como evidência de disfunção medular (Thrall, 2012a), pois a contagem de reticulócitos é utilizada para analisar a resposta regenerativa da medula óssea (Mills, 2000).

Os parâmetros laboratoriais essenciais incluem PCV ou HCT, Volume Corpuscular Médio (MCV), contagem de reticulócitos (Thrall, 2012a) e concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM).

O método mais fiável de expressar esta contagem é calcular o número absoluto de reticulócitos, multiplicando a sua percentagem bruta pela contagem total de glóbulos vermelhos. Esse cálculo expressa a resposta por unidade de volume de sangue total e, portanto, é mais apropriado do que um valor percentual. A contagem absoluta de reticulócitos normal para cão é cerca de $60 \times 10^9/L$ (Mills, 2000).

A informação adicional pode ser obtida através do hemograma completo e de um esfregaço sanguíneo para análise da morfologia dos eritrócitos. Este procedimento pode conduzir a um diagnóstico definitivo. Outros componentes do hemograma também podem fornecer informações úteis se, por exemplo, um animal tiver trombocitopenia, a anemia pode ser causada por perda de sangue secundária à formação de coágulos. Por outro lado, se a concentração de leucócitos, plaquetas e PCV estão diminuídos a anemia é não regenerativa e a causa encontra-se, provavelmente, ao nível da medula óssea (Thrall, 2012a).

Em indivíduos com anemia microcítica, o ferro deve ser quantificado para determinar se é ou não anemia ferropriva. Deve ser também descartada a hipótese de perda de sangue pelas fezes que é, normalmente, uma causa de anemia por deficiência de ferro (Thrall, 2012a).

O perfil bioquímico também pode fornecer informações essenciais. Pacientes com anemia não regenerativa ligeira a moderada podem ter perturbações que são extrínsecas à medula óssea, mas que afectam a sua função. Animais com uma anemia não regenerativa e concomitantemente azotémicos devido a doença renal, podem ter uma produção deficiente de eritropoietina (Thrall, 2012a).

Todos os doentes com uma anemia não regenerativa aparentemente inexplicável devem ser submetidos a uma punção de medula óssea com consequente estudo celular (Thrall, 2012a).

Ao exame físico é importante avaliar se estão presentes hematomas, equimoses ou petéquias, pois a anemia pode ser devido à disfunção plaquetária ou de coagulação. Se existir distensão abdominal deve sempre suspeitar-se de hemorragia intra-abdominal e realizar-se uma abdominocentese e ecografia enviando, posteriormente, o líquido para análise (Thrall, 2012a).

Se as mucosas estiverem ictéricas ou pálidas a destruição eritrocitária é uma hipótese. Se estiverem cianóticas ou castanhas pode haver metahemoglobinemia

acompanhada de corpúsculos de Heinz que se traduzem em inclusões de hemoglobina desnaturada nos glóbulos vermelhos (Thrall, 2012a).

3.1.4. ANEMIA REGENERATIVA

O termo “anemia regenerativa” implica que a medula óssea esteja a tentar compensar a anemia aumentando a produção de eritrócitos e libertando precocemente glóbulos vermelhos imaturos (Thrall, 2012b).

O limite fisiológico de resposta regenerativa da medula óssea a uma anemia é um aumento de oito ou dez vezes da produção de glóbulos vermelhos (Mills, 2000). As maiores respostas regenerativas são observadas na anemia hemolítica e as respostas regenerativas moderadas são, usualmente, notadas na anemia hemorrágica. Anemias que ocorram 3 a 4 dias após a perda de sangue ou hemólise não irão mostrar sinais de regeneração no sangue periférico, uma vez que os eritrócitos demoram 4 dias a ser produzidos. Estas situações são designadas de pré-regenerativas (Mills, 2000).

Grande parte das anemias regenerativas são macrocíticas e hipocrómicas devido à elevada quantidade de reticulócitos. A sua patogenia inclui hemorragia e hemólise (Thrall, 2012b).

3.1.5. ANEMIA NÃO REGENERATIVA

As reduções nas concentrações de eritropoietina ou citocinas que afetam a eritropoiese têm um papel no desenvolvimento de anemias não regenerativas associadas à insuficiência renal crónica ou disfunção endócrina (Mills, 2000).

A anemia de doença crónica (a forma mais comum em animais domésticos) está associada à inflamação crónica. A patogenia envolve um complexo de mudanças desencadeadas pelo fator de necrose tumoral das citocinas e a interleucina-1 libertada por macrófagos ativados. Essas citocinas pró-inflamatórias suprimem a eritropoiese por regulação negativa dos recetores de superfície da eritropoietina de células eritróides (Mills, 2000).

A maioria das anemias não regenerativas são normocíticas e normocrómicas e a sua patogenia inclui anemia inflamatória crónica, doença renal crónica ou disfunção da medula óssea (Thrall, 2012c).

Algumas lesões irreversíveis das células estaminais podem ser induzidas por fármacos, produtos químicos, vírus, radiação ou podem ser imuno-mediadas. No

entanto, a causa muitas vezes é desconhecida (Thrall, 2012c). As lesões reversíveis são transitórias, todavia, podem ser provocadas pelos mesmos agentes (Thrall, 2012c).

3.2. POLICITÉMIA

A policitémia refere-se a um aumento na concentração de eritrócitos no sangue como se observa através do hematócrito, contagem de glóbulos vermelhos ou concentração de hemoglobina. Como o termo policitémia implica que todas as células sanguíneas (incluindo os leucócitos) estejam aumentadas, o termo eritrocitose é normalmente o mais correcto a utilizar. Nos animais domésticos com policitémia apenas a concentração de eritrócitos se encontra aumentada. Os humanos com policitémia vera apresentam, além de eritrocitose, neutrofilia e trombocitose (Villiers, 2000; Thrall, 2012d).

Esta alteração pode ser relativa ou absoluta. A vertente relativa pode ocorrer devido à diminuição do volume de plasma ou redistribuição dos eritrócitos em casos de desidratação ou contração esplénica. Por outro lado, a policitémia absoluta é o resultado de um aumento da massa de eritrócitos (podendo ser primária ou secundária) (Thrall, 2012d).

3.2.1. POLICITÉMIA RELATIVA

Surge quando o volume de plasma diminui, normalmente, por perdas de fluidos. Assim, o PCV está aumentado, mas a massa total de glóbulos vermelhos circulantes é normal (Villiers, 2000).

A policitémia relativa pode surgir em animais com diarreia aguda, queimaduras extensas, golpe de calor ou privação de água. Os sinais clínicos de desidratação são geralmente óbvios (Villiers, 2000; Thrall, 2012d).

O PCV encontra-se ligeiramente aumentado e há também um aumento nas proteínas plasmáticas (Villiers, 2000; Thrall, 2012d).

Pode ocorrer devido a contração esplénica após picos de *stress* (ex.: dor aguda) ou excitação. A contração esplénica conduz à libertação de um grande número de glóbulos vermelhos para a circulação sanguínea (Villiers, 2000).

Resolve-se, normalmente, após a reidratação do paciente ou eliminação da causa da contração esplénica (Villiers, 2000).

3.2.2. POLICITÉMIA ABSOLUTA

3.2.2.1. POLICITÉMIA PRIMÁRIA

Está caracterizada como uma doença crónica mieloproliferativa, consistindo na proliferação neoplásica de precursores eritróides que evoluem para hemácias funcional e morfológicamente normais, originando um hematócrito aumentado (Villiers, 2000; Thrall, 2012d). Esta proliferação ocorre independentemente da EPO e não responde aos mecanismos normais de *feedback* (Villiers, 2000).

No cão, ao contrário do gato, a policitémia secundária é mais frequente que a primária (Villiers, 2000).

Em 90% dos pacientes humanos com policitémia vera, foi identificada uma mutação recorrente adquirida no gene JAK2 responsável por esta doença (Thrall, 2012d). Mutações semelhantes foram identificadas em cães com policitémia vera, sugerindo a existência de um mecanismo comum nas doenças humana e canina (Thrall, 2012d). Enquanto esta alteração continua a ser diagnosticada por exclusão é provável que a deteção da mutação seja usada muito em breve para o diagnóstico definitivo (Thrall, 2012d).

3.2.2.2. POLICITÉMIA SECUNDÁRIA

Esta resulta do aumento da produção de EPO, podendo ser uma resposta fisiologicamente apropriada à hipóxia sistémica ou ocorrer na ausência desta (Villiers, 2000).

Esta alteração ocorre, comumente, em associação a neoplasia renal e os níveis de EPO estão, geralmente, aumentados (Villiers, 2000).

3.2.3. SINAIS CLÍNICOS

As manifestações clínicas podem ser secundárias à causa subjacente da policitémia ou podem resultar, diretamente, do aumento do número de eritrócitos (Thrall, 2012d). Um número excessivo de hemácias resulta num aumento do volume e viscosidade do sangue. Os capilares e as veias dilatam e adaptam-se ao acréscimo de volume sanguíneo, resultando em mucosas ruborizadas (Villiers, 2000).

Os episódios hemorrágicos como epistaxis, hematúria ou hematemese podem acontecer e são resultado da rotura de vasos devido à distensão extrema (Villiers, 2000).

A hiperviscosidade leva à aderência do sangue às paredes dos pequenos vasos, originando hipóxia tecidual. Os três órgãos mais afetados pelo aumento da viscosidade do sangue são sistema nervoso central (SNC), rins e coração (Villiers, 2000).

A hipóxia capilar glomerular e intersticial pode originar glomerulonefropatia, traduzindo-se em proteinúria, polidipsia e poliúria (Villiers, 2000).

A hiperviscosidade sanguínea e o aumento da resistência capilar resultam num maior esforço cardíaco podendo, por vezes, verificar-se uma ligeira hipertrofia do miocárdio que pode evoluir para cardiomiopatia hipertrófica (Villiers, 2000). Também predispõe o paciente para a formação de trombos, tendo a trombose ilíaca sido já reportada num cão com policitemia primária (McGrath, 1974).

Outros sinais que poderão estar presentes são as anomalias oculares como vasos sanguíneos tortuosos distendidos e hemorragia retiniana (Villiers, 2000).

3.2.4. DIAGNÓSTICO

Quando o PCV se encontra acima dos valores de referência, os estados de *stress* e hidratação do animal devem ser avaliados. Posteriormente deve repetir-se o perfil hematológico e verificar se a alteração se repete (Thrall, 2012d). Se as proteínas totais também estiveram aumentadas é mais provável que a policitemia seja relativa, secundária a desidratação e consequente diminuição do volume plasmático (Thrall, 2012d).

Se a policitemia relativa for descartada, a absoluta secundária devido a hipoxémia por doença cardíaca congénita ou doença pulmonar deverá ser considerada. A forma mais fácil de diagnosticar a hipoxémia é realizando uma gasimetria ao sangue arterial para determinar a pressão parcial de oxigénio (PaO_2) e a saturação de oxigénio (Thrall, 2012d). Se a PaO_2 for menor que 60 mmHg a hipoxémia será a causa da policitemia e, neste caso, exames adicionais (como radiografias e/ou ecografias) darão mais informação (Thrall, 2012d).

No caso da hipoxémia ser excluída, deverá ser considerada a policitemia absoluta secundária causada pelo aumento na produção de eritropoietina. Os tumores renais

são a causa mais comum deste aumento. Nestes casos, está indicada a realização de ecografia renal e urografia de contraste (Thrall, 2012d).

A concentração de eritropoietina está, geralmente, aumentada em animais com produção alterada da mesma ou hipoxémia. Deverá encontrar-se normal a diminuída em animais com policitémia primária (Thrall, 2012d).

Se a policitémia secundária por alterações na produção de eritropoietina for excluída, o diagnóstico mais provável será policitémia vera (Thrall, 2012d). Neste caso, as punções de medula óssea têm, frequentemente, um aspeto normal. Em contrapartida, a medição da massa total de eritrócitos através de um esfregaço corado ou eritrócitos marcados com radioisótopos pode ajudar a determinar o diagnóstico definitivo (Thrall, 2012d).

3.2.5. TRATAMENTO

A terapêutica consiste na eliminação da causa subjacente e correção do grau de desidratação através de fluidoterapia (Thrall, 2012d).

A flebotomia pode ser contraindicada em animais com hipoxémia, dado que a eritrocitose é fisiológica. Contudo, se o PCV se encontrar muito aumentado, a perfusão tecidual poderá estar comprometida e, nestes casos, a flebotomia pode ajudar (Thrall, 2012d).

A policitémia primária costuma ser tratada através de flebotomias sucessivas para manter o PCV num intervalo normal (Thrall, 2012d). Este procedimento é realizado substituindo 20mL/kg de sangue por NaCl 0,9%, diluindo-o (Villiers, 2000). Poderá ser necessário ferro injetável para prevenir o aparecimento de anemia ferropriva (Thrall, 2012d).

Outra abordagem a esta patologia é a quimioterapia que irá reduzir a produção de eritrócitos. A administração de hidroxiureia oral é o tratamento mais comum (Thrall, 2012d).

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. OBJETIVOS DO ESTUDO

O presente estudo apresenta os seguintes objetivos divididos em duas categorias:

Objetivo principal

- Verificar a influência do maleato de oclacitinib no hematócrito de cães com dermatite atópica.

Objetivos secundários

- Investigar se existe ou não uma correlação entre a variação do hematócrito dos animais tratados com maleato de oclacitinib e a duração do tratamento;
- Apurar de que modo o género influencia a variação do hematócrito em animais tratados com maleato de oclacitinib;
- Verificar se as raças da amostra estão descritas como pré-dipostas para o aparecimento da DAC;
- Averiguar se existe ou não uma correlação entre a variação do hematócrito dos animais tratados com maleato de oclacitinib e a sua idade.

4.2. SELEÇÃO DOS ANIMAIS EM ESTUDO

Este estudo foi realizado recorrendo a um grupo de 20 cães (*Canis lupus familiaris*) com dermatite atópica cujos sinais clínicos exigiram a prescrição de maleato de oclacitinib. Não foi provocado sofrimento desnecessário nem realizados quaisquer procedimentos supérfluos à exceção das colheitas de sangue para aferição dos valores do hematócrito. Esta amostra foi gentilmente cedida pelo Hospital Veterinário Vasco da Gama e pela Dra. Carla Pedroso e as respetivas colheitas e análises autorizadas pelos proprietários dos animais, não tendo custo algum para os mesmos, nem ultrapassando barreiras éticas.

Após a leitura cuidada do historial clínico foram selecionados os animais que cumpriam os requisitos explícitos nas Tabelas 7 e 8.

Tabela 7 – Critérios de inclusão na amostra.

Critérios de inclusão
<ul style="list-style-type: none">✓ Presença de dermatite atópica diagnosticada por um médico veterinário através de história pregressa compatível, sinais clínicos e exclusão de outra patologia com manifestações semelhantes (reação adversa ao alimento, dermatite alérgica à picada da pulga, dermatite bacteriana ou fúngica, parasitismo interno ou externo e doenças metabólicas);✓ Indicação terapêutica para maleato de oclacitinib;✓ Boa condição corporal;✓ Hematócrito pré-tratamento realizado até 1 mês antes da terapêutica;✓ Hematócrito pós-tratamento realizado até 1 semana após o final da terapêutica;✓ Com ou sem raça definida;✓ Idade igual ou superior a 12 meses;✓ Qualquer período de tratamento.

Tabela 8 – Critérios de exclusão da amostra.

Critérios de exclusão
<ul style="list-style-type: none">✗ Estar sob o efeito de fármacos que exerçam ação sobre a atividade da medula óssea;✗ Padecer de afeções que envolvam a medula óssea ou perdas significativas de sangue;✗ Historial de anorexia ou alterações na coagulação.

4.2.1. MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO EXECUTADOS

Todos os animais que constituem a amostra foram apresentados à consulta de especialidade dermatológica exibindo manifestações clínicas compatíveis com DAC. A cada um dos indivíduos foi realizado exame de estado geral e, de seguida, foram realizadas raspagens cutâneas superficial e profunda e citologia nas zonas lesadas de forma a excluir outras afeções como sarna sarcóptica, demodécica ou por *Cheyletiella*, piodermite por *Staphylococcus* sp. e dermatite por *Malassezia*. Foram colhidas amostras de animais com lesões suspeitas de micose para realização de culturas micológicas.

De forma a excluir RAA e DAPP, foi efetuada dieta de restrição e os animais foram desparasitados com fluralaner (Bravecto®) na dosagem indicada pelo fabricante. Sendo Portugal um país em que existe uma elevada prevalência de leishmaniose canina e sendo Lisboa uma zona endémica para esta doença, os animais foram testados através do método *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA). Por último, com o intuito da implementação de imunoterapia, executaram-se os TS.

4.2.2. TERAPÊUTICA COM MALEATO DE OCLACITINIB

O tratamento com maleato de oclacitinib foi indicado pela médica veterinária com interesse em dermatologia e realizado em casa pelos donos, durante o tempo necessário para controlar os sinais clínicos de cada animal. As doses administradas encontram-se de acordo com as recomendadas pelo fabricante do fármaco (APOQUEL®, Zoetis) e estão representadas na Tabela 9. A duração do tratamento compreende uma redução progressiva da dose até ser atingida a dose de manutenção ou a interrupção da terapêutica.

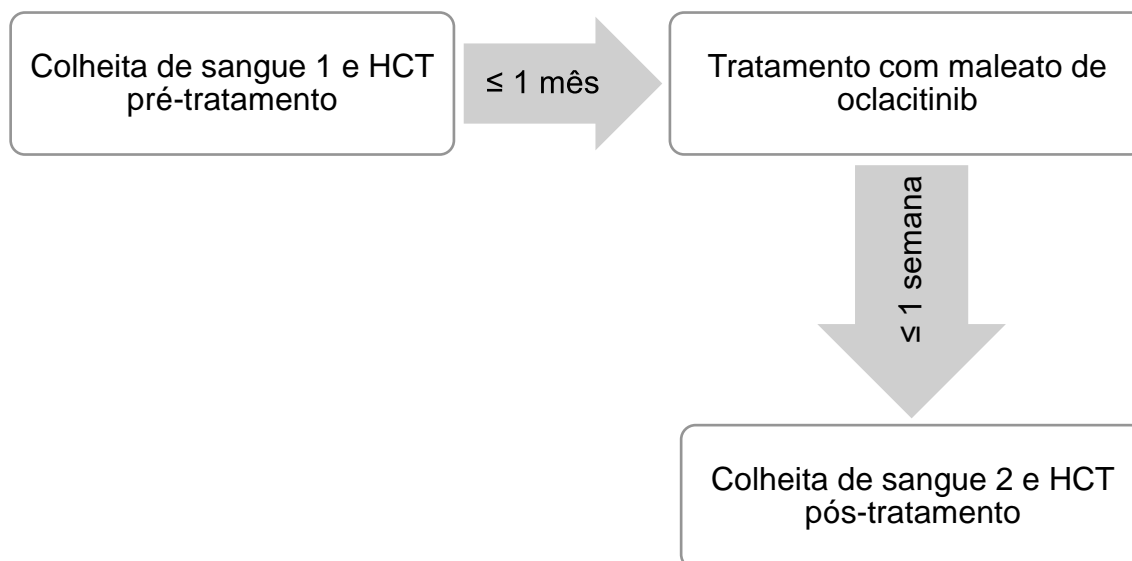
Tabela 9 – Dosagem (mg) do maleato de oclacitinib consoante o peso vivo (kg). Segundo Zoetis, 2016.

Peso corporal do cão (kg)	Apresentação e número de comprimidos a administrar		
	3,6 mg	5,4 mg	16 mg
3,0 – 4,4	½		
4,5 – 5,9		½	
6,0 – 8,9	1		
9,0 – 13,4		1	
13,5 – 19,9			½
20,0 – 26,9		2	
27,0 – 39,9			1
40,0 – 54,9			1 + ½
55,0 – 80,0			2

4.2.3. COLHEITAS DE SANGUE E HEMATÓCRITOS

Ao longo do estudo foram efetuadas duas colheitas sanguíneas e realizados dois hematócritos a cada um dos animais da amostra como ilustrado na Figura 3. Como referido anteriormente, estas análises foram executadas no Laboratório de Análises Clínicas Prof. Dr. Braço Forte Júnior, na FMV-ULisboa, obtendo um resultado pré-tratamento e outro pós-tratamento.

Figura 3 – Diagrama das colheitas de sangue e hematócritos.



Para estes procedimentos foi utilizado o seguinte material:

- Seringas de 2 mL;
- Agulhas hipodérmicas de 23 G;
- Tubos de EDTA;
- Tubos capilares;
- Selante;
- Centrífuga;
- Escala de leitura.

As amostras foram refrigeradas a uma temperatura de 4°C durante um período máximo de 3 dias (até serem transportadas para o Laboratório de Análises Clínicas Prof. Dr. Braço Forte Júnior, na FMV-ULisboa).

A contenção dos animais foi assegurada pelos enfermeiros e auxiliares do Hospital Veterinário Vasco da Gama e as colheitas realizadas sob supervisão de um médico veterinário ou enfermeiro veterinário.

4.3. ANÁLISE ESTATÍSTICA

O trabalho realizado consiste num estudo longitudinal em que cada indivíduo é controlo de si próprio.

Na fase de tratamento dos dados obtidos recorreu-se a métodos de estatística descritiva.

Adicionalmente aos resultados do hematócrito foi acrescentada uma coluna com a sua variação de forma a ficar explícita a diferença das medidas pré e pós-tratamento para posterior análise estatística.

O peso vivo (kg) dos animais foi considerado irrelevante em termos estatísticos, servindo apenas para calcular a dose de oclacitinib adequada a cada indivíduo. Assim sendo, estando as doses do fármaco ajustadas aos animais, este parâmetro foi excluído de quaisquer cálculos posteriores.

Em primeiro lugar foi executado o teste de normalidade *Shapiro-Wilk* (nível de significância $\alpha < 0,05$) e elaborados histogramas de forma a confirmar a distribuição normal das seguintes variáveis:

- HCT pré-tratamento;
- HCT pós-tratamento;
- Δ HCT.

A necessidade de verificar a normalidade da distribuição deriva do facto de ser preciso determinar a utilização de testes paramétricos ou não paramétricos para o tratamento dos resultados.

Para atingir o objetivo principal deste trabalho foram calculadas as médias do HCT pré e pós-tratamento e Δ HCT, elaborado um *boxplot* e realizado o teste-*t* para amostras emparelhadas, considerando um nível de significância de $\alpha < 0,05$. Este teste calcula a diferença dentro de cada par de medidas antes e depois, determina a média dessas diferenças e relata se esta é ou não estatisticamente significativa. Uma vantagem desta prova é que não requer que as amostras possuam uma variância igual entre si.

Relativamente aos objetivos secundários foi feito o apuramento das frequências absolutas e relativas das raças e géneros que constituem a amostra. Foram também calculados dois coeficientes de correlação ρ de *Spearman* (considerando novamente um nível de significância de $\alpha < 0,05$) de forma a verificar a existência ou não de uma correlação entre as seguintes variáveis:

- Δ HCT e idade do animal;
- Δ HCT e duração do tratamento.

Este coeficiente é o mais adequado aos dados em estudo não se podendo assumir a proporcionalidade das variáveis.

Adicionalmente aos coeficientes de correlação foram elaborados *scatterplots* ilustrativos.

Por último, foi ainda executado um teste- t de *Welch* para duas amostras, de forma a verificar a existência de diferenças significativas na variação do hematócrito consoante o género.

Para a análise dos dados foi utilizado o *software* estatístico *R*, versão 3.4.1, 64 bits.

5. RESULTADOS

5.1. CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA POPULACIONAL EM ESTUDO

Na Tabela 10 é apresentada a caracterização individual de cada animal por idade, género, peso, raça, duração do tratamento, HCT pré-tratamento, HCT pós-tratamento e Δ HCT.

Tabela 10 – Características dos animais estudados e respetivos resultados.

Indivíduo	Idade (anos)	Género	Peso (kg)	Raça	Duração do tratamento (dias)	HCT pré-tratamento (%)	HCT pós-tratamento (%)	Δ HCT
A	6	Macho	31,7	Chow-chow	31	43,0	48,5	-5,50
B	5	Macho	18,3	Beagle	27	38,8	43,7	-4,90
C	1	Fêmea	15,0	Indefinida	46	44,8	54,0	-9,20
D	1	Macho	33,8	Golden Retriever	46	42,2	44,5	-2,30
E	7	Macho	13,3	Bouledogue Francês	120	55,5	53,0	2,50
F	3	Macho	36,0	Pastor Alemão	13	51,6	52,0	-0,40
G	3	Fêmea	12,0	Bouledogue Francês	71	41,1	36,6	4,50
H	3	Macho	5,00	Yorkshire Terrier	33	64,4	57,1	7,30
I	14	Fêmea	25,6	Golden Retriever West	15	48,5	44,3	4,20
J	10	Fêmea	8,30	Highland White Terrier	97	50,6	42,3	8,30
K	3	Fêmea	34,0	Indefinida	28	57,5	55,5	2,00
L	1	Fêmea	11,0	Bouledogue Francês	150	49,1	56,5	-7,40
M	2	Macho	16,0	Bouledogue Francês	40	55,2	46,1	9,10
N	8	Fêmea	25,2	Indefinida	52	59,3	60,7	-1,40
O	4	Macho	12,7	Bouledogue Francês	124	56,1	46,0	10,1
P	8	Fêmea	30,0	Indefinida	10	60,6	53,5	7,10
Q	3	Macho	19,0	Labrador Retriever	22	53,8	44,2	9,60
R	2	Fêmea	11,5	Bouledogue Francês	55	61,5	63,7	-2,20
S	1	Fêmea	10,7	Bouledogue Francês	13	64,6	46,8	17,8
T	1	Fêmea	35,0	Pastor Alemão	30	56,8	58,9	-2,10

HCT – Hematócrito; Δ HCT – Variação do hematócrito.

Os parâmetros qualitativos são apenas o género e a raça dos animais. As suas frequências absolutas e relativas foram apuradas conforme demonstrado na Tabela 11.

Tabela 11 – Frequências absolutas e relativas dos parâmetros qualitativos.

Parâmetros qualitativos	Classificação	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)
Gênero	Fêmea	11	55
	Macho	9	45
Total		20	100
Raça	Bouledogue Francês	7	35
	Indefinida	4	20
	Golden Retriever	2	10
	Pastor Alemão	2	10
	Beagle	1	5
	Chow-chow	1	5
	Labrador Retriever	1	5
	West Highland White Terrier	1	5
	Yorkshire Terrier	1	5
	Total	20	100

Pode verificar-se que 55% da amostra corresponde a fêmeas e os outros 45% a machos.

A raça mais frequente neste estudo foi o Bouledogue Francês (35%), seguida pelos animais de raça indefinida (20%), Golden Retriever (10%) e Pastor Alemão (10%). As raças Beagle, Chow-chow, Labrador Retriever, West Highland White Terrier e Yorkshire Terrier igualaram as suas frequências (5%), estando presente apenas um animal de cada uma destas raças no ensaio.

5.2. ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS RESULTADOS

5.2.1. AVALIAÇÃO DA NORMALIDADE DA AMOSTRA PARA AS VARIÁVEIS EM ESTUDO

Como referido *a priori*, o teste de normalidade foi realizado para determinar a utilização de testes paramétricos ou não paramétricos para análise dos parâmetros HCT pré-tratamento, HCT pós-tratamento e Δ HCT.

Na Tabela 12 estão apresentados os valores obtidos para o teste *Shapiro-Wilk*, onde foi considerado um nível de significância de $\alpha < 0,05$. Os valores-*p* para as 3 variáveis encontram-se acima de 0,05, pelo que se pode afirmar que as variáveis têm uma distribuição normal.

Adicionalmente foram elaborados histogramas (Gráficos 3, 4 e 5) de forma a ilustrar a distribuição normal de cada uma das variáveis.

Tabela 12 – Teste de normalidade *Shapiro-Wilk*. Verificação da distribuição normal das variáveis representadas.

	Teste de normalidade <i>Shapiro-Wilk</i>		Nível de significância
	<i>W</i>	valor- <i>p</i>	
HCT pré-tratamento	0,96	0,49	$\alpha < 0,05$
HCT pós-tratamento	0,97	0,71	
Δ HCT	0,97	0,79	

HCT – Hematócrito; Δ HCT – Variação do hematócrito.

Gráfico 3 – Histograma da distribuição da variável “HCT pré-tratamento (%)”.

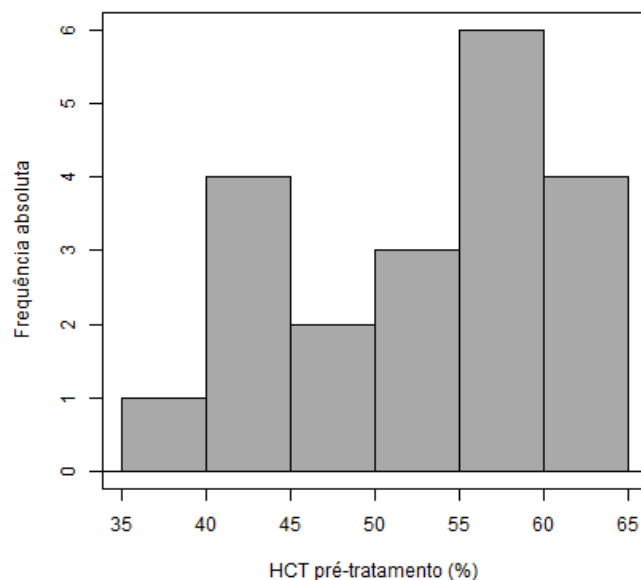


Gráfico 4 – Histograma da distribuição da variável “HCT pós-tratamento (%)”.

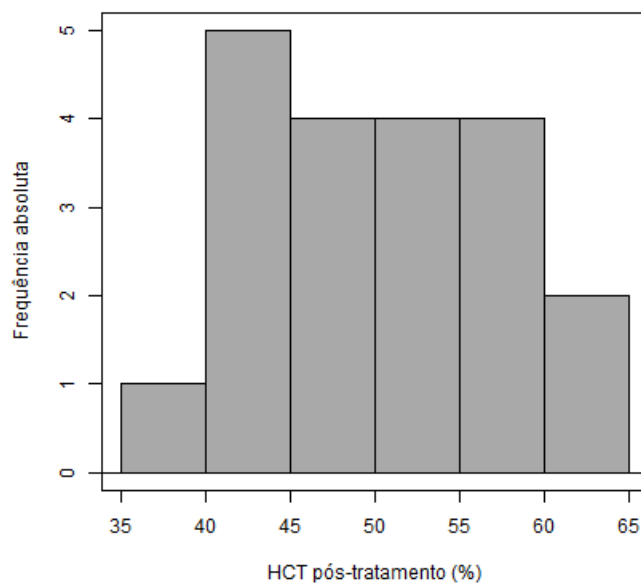
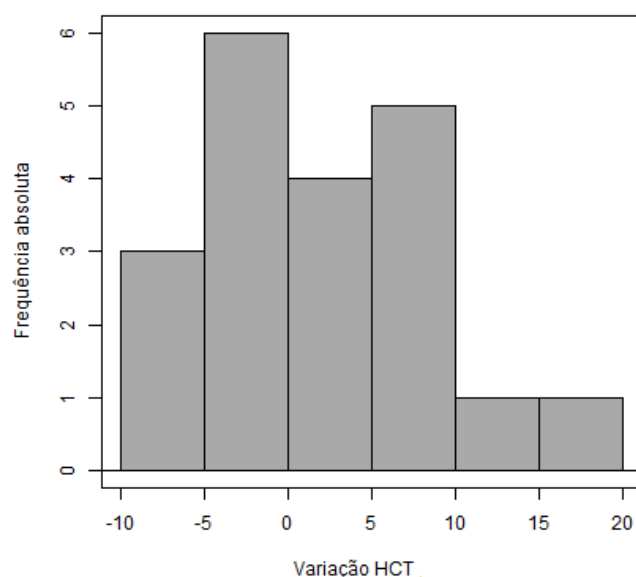


Gráfico 5 – Histograma da distribuição da variável “ Δ HCT – variação HCT”.



5.2.2. ANÁLISE DOS PARÂMETROS

A partir dos dados obtidos foi efetuada a análise estatística de modo a atingir os objetivos propostos no início do estudo. Na Tabela 13 verifica-se que a média do HCT pré-tratamento (%) foi de 52,8, enquanto a média do HCT pós-tratamento (%) foi de 50,4, originando uma média da Δ HCT de 2,36. Assim sendo, a média do HCT pós-tratamento (%) foi 2,4 inferior à do HCT pré-tratamento (%).

Pode ainda aferir-se que a idade média da amostra foi 4,30 anos e a duração média do tratamento foi de 51,2 dias.

Tabela 13 – Análise estatística descritiva dos parâmetros quantitativos.

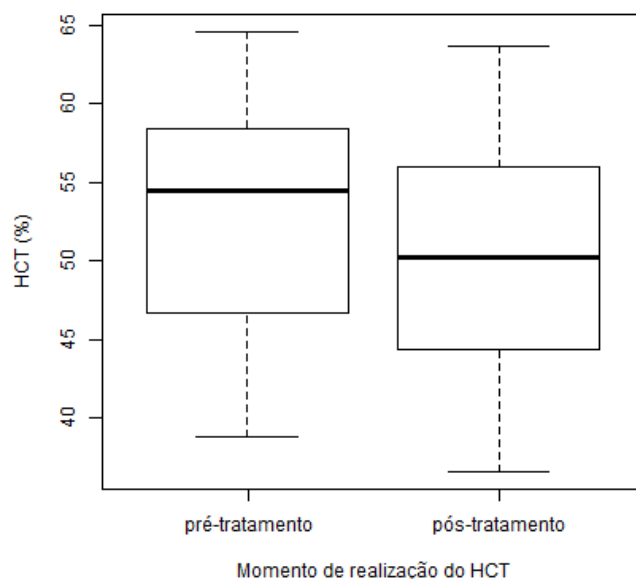
Parâmetros quantitativos	Mín.	1º quartil	Mediana	Média (\bar{x})	3º quartil	Máx.	Desvio padrão
Idade (anos)	1,00	1,75	3,00	4,30	6,25	14,0	
Duração do tratamento (dias)	10,0	25,8	36,5	51,2	59,0	150	
HCT pré-tratamento (%)	38,8	47,6	54,5	52,8	58,0	64,6	7,81
HCT pós-tratamento (%)	36,6	44,4	50,2	50,4	55,8	63,7	7,11
Δ HCT	-9,20	-2,22	2,25	2,36	7,55	17,8	

HCT – Hematócrito; Δ HCT – Variação do hematócrito.

Ainda relativamente a este ponto foi elaborado um *boxplot* (Gráfico 6) representativo dos quartis de duas variáveis (HCT pré e pós-tratamento). Neste gráfico observa-se que no HCT pré-tratamento (%) 50% dos animais obtiveram valores entre 47,6% (1º

quartil) e 58,4% (3º quartil), situando-se a mediana nos 54,5% (2º quartil). Já no HCT pós-tratamento (%), 50% dos animais alcançaram valores entre 44,4% (1º quartil) e 55,8% (3º quartil), ficando a mediana nos 50,2% (2º quartil).

Gráfico 6 – *Boxplot* relativo aos HCT pré e pós-tratamento (%).



Sendo o tamanho da amostra (n) inferior a 30 e considerando o teste de normalidade como positivo (as variáveis possuem uma distribuição normal), foi realizado o teste- t (teste paramétrico) para amostras emparelhadas (Tabela 14), assumindo um nível de significância de $\alpha < 0,05$. As variáveis submetidas foram o HCT pré-tratamento e HCT pós-tratamento.

A média das diferenças entre HCT pré-tratamento e HCT pós-tratamento foi de -2,36. Contudo, $p = 0,14 > 0,05$, logo estas diferenças não podem ser consideradas estatisticamente significativas.

Tabela 14 – Teste- t para amostras emparelhadas.

	Teste- t para amostras emparelhadas		
	HCT pré-tratamento	HCT pós-tratamento	Nível de significância
(IC 95%)	0,89	-5,60	
t		-1,52	
Graus de liberdade		19,0	
valor- p		0,14	$\alpha < 0,05$
Média (\bar{x}) das diferenças		-2,36	

HCT – Hematócrito; IC – Intervalo de confiança.

5.2.3. CORRELAÇÕES ENTRE VARIÁVEIS

Durante o desenvolvimento do ensaio considerou-se importante avaliar a existência de uma correlação entre as seguintes variáveis:

- Δ HCT e idade de cada animal (anos);
- Δ HCT e duração do tratamento (dias).

Esta necessidade surgiu do pensamento lógico de que a idade do animal ou a duração do tratamento podem exercer alguma influência na variação do hematócrito. Como tal, encontram-se representados esses valores nas tabelas abaixo apresentadas, estando estas acompanhadas de *scatterplots* ilustrativos.

Tabela 15 – Coeficiente de correlação ρ de *Spearman* “ Δ HCT x Idade (anos)”.

	Coeficiente de correlação ρ de <i>Spearman</i>		
	Δ HCT	Idade (anos)	Nível de significância
S	1020		
valor- p	0,32		$\alpha < 0,05$
ρ	0,23		

Δ HCT – Variação do hematócrito.

Como $\rho=0,23$ (Tabela 15) pode verificar-se que existe uma correlação muito baixa entre a variação do hematócrito e a idade dos animais. Pode ainda inferir-se que devido a $p=0,32$, esta pequena correlação não é estatisticamente significativa.

No Gráfico 7 pode observar-se a grande dispersão dos pontos relativamente à linha de regressão, ilustrando claramente que não existe uma correlação entre as duas variáveis com significado estatístico.

Gráfico 7 – *Scatterplot* ilustrativo do coeficiente de correlação “ Δ HCT x Idade (anos)”.

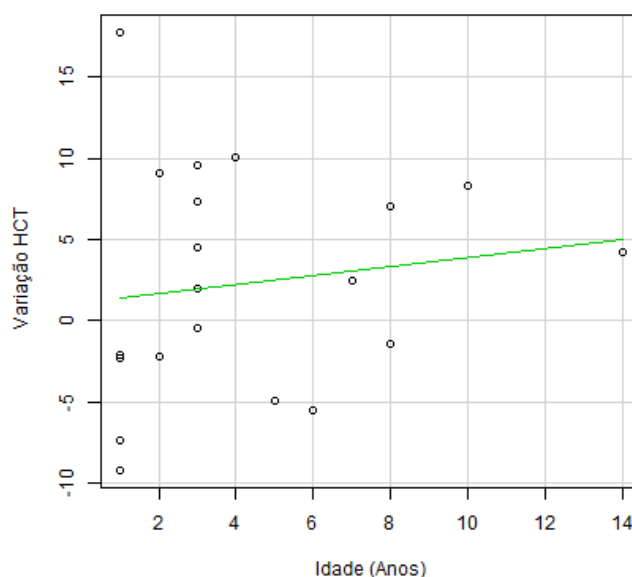


Tabela 16 – Coeficiente de correlação ρ de *Spearman* “ Δ HCT x Duração do tratamento (dias)”.

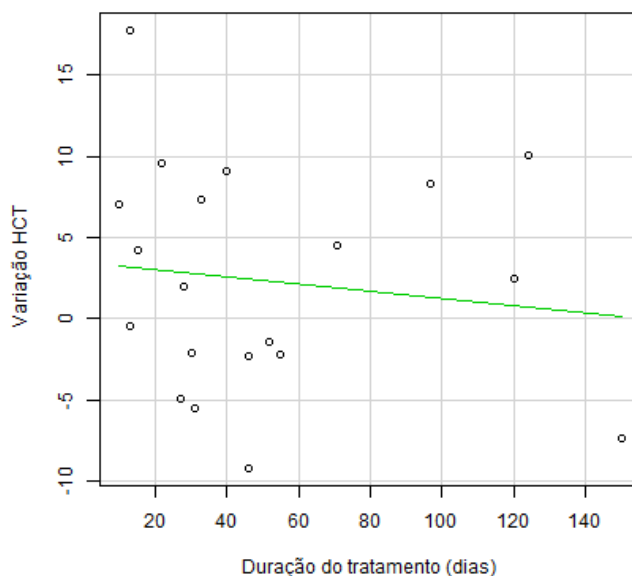
	Coeficiente de correlação ρ de <i>Spearman</i>		
	Δ HCT	Duração do tratamento (dias)	Nível de significância
S		1551	
valor- p		0,48	$\alpha < 0,05$
ρ		-0,17	

Δ HCT – Variação do hematócrito.

Considerando $\rho = -0,17$ (Tabela 16), pode observar-se que existe, novamente, uma correlação diminuta entre a variação do hematócrito e a duração do tratamento. Como $\rho = 0,48$ esta correlação é, mais uma vez, isenta de significado estatístico.

No Gráfico 8 é notória a disseminação dos pontos comparativamente à posição da linha de regressão, reforçando a não existência de correlação estatisticamente significativa.

Gráfico 8 – *Scatterplot* ilustrativo do coeficiente de correlação “ Δ HCT x Duração do tratamento (dias)”.



5.2.4. DIFERENÇA ENTRE OS HEMATÓCRITOS POR GÊNERO

Este teste serviu para apurar a existência de diferenças significativas na variação do hematócrito entre fêmeas e machos.

Analisando a Tabela 17 podemos verificar que não existe influência estatisticamente significativa ($p=0,78$) do gênero sobre a variação do hematócrito em cães tratados com maleato de oclacitinib. Assim sendo, as diferentes médias de Δ HCT em fêmeas e machos não devem ser tidas em conta.

Tabela 17 – Teste-*t* de Welch “ Δ HCT x Gênero”.

	Teste- <i>t</i> Welch de duas amostras			Nível de significância
	ΔHCT	Gênero		
		Macho	Fêmea	
Média (\bar{x}) nos grupos		2,83	1,96	$\alpha<0,05$
(IC 95%)	-7,46	5,72		
<i>t</i>		-0,28		
Graus de liberdade		17,99		
valor- <i>p</i>		0,78		

Δ HCT – Variação do hematócrito; IC – Intervalo de confiança.

6. DISCUSSÃO

Uma das principais preocupações da administração de maleato de oclacitinib a cães com dermatite atópica é a sua capacidade de inibição das JAK, que por sua vez estão envolvidas na sinalização para a produção da eritropoietina por parte do córtex renal, como já foi referido. A citopénia é um dos potenciais efeitos adversos deste fármaco (Schwartz *et al.*, 2016).

Contudo, ensaios de segurança realizados pela Zoetis (2016) registaram efeitos adversos como vômitos, diarreia e anorexia em percentagens diminutas. A anemia não foi um dos efeitos adversos registados.

Gonzales *et al.* (2014) afirmaram que o maleato de oclacitinib tem um efeito mínimo contra as citocinas dependentes da JAK2 envolvidas na eritropoiese.

Cosgrove *et al.* (2013b) verificaram ainda que houve tendência para o aumento das médias do hematócrito e hemoglobina. Outro estudo desenvolvido por Cosgrove *et al.* (2015) sobre a utilização do oclacitinib a longo prazo constatou que a média da hematologia da amostra se manteve dentro dos valores de referência.

Os métodos de diagnóstico da DAC utilizados no decorrer deste trabalho encontram-se todos indicados na revisão bibliográfica. Nuttall *et al.* (2009a) afirmam que a citologia e cultura microbiológica devem ser efetuadas para excluir afeções como piodermite por *Staphylococcus pseudintermedius* ou dermatite por *Malassezia*. Declaram ainda que devem ser realizadas raspagens cutâneas superficiais e profundas para descartar doenças parasitárias como sarna (sarcóptica ou demodécica). Alguns casos podem exigir cultura micológica (Nuttall *et al.*, 2009a).

A dieta de restrição encontra-se recomendada por Nuttall, (2008), Nuttall *et al.* (2009a), Olivry *et al.* (2015) e Favrot (2009), em casos sazonais e não sazonais em cães que demonstrem sinais clínicos de DAC. Este é um método de diagnóstico de exclusão de RAA.

Relativamente aos testes serológicos, estes encontram-se defendidos por Zanon *et al.* (2008), Patel *et al.* (2010) e Olivry e Saridomichelakis (2013), que enumeram as suas diversas vantagens, nomeadamente o facto de serem menos invasivos e de exercerem interferência diminuta sobre outros fármacos. No entanto, estas provas têm como finalidade a identificação dos alergénios, sendo consideradas quando a imunoterapia específica é uma opção terapêutica, mas também para manter os animais afastados dos alergénios.

Os animais que não faziam proteção contra as pulgas foram desparasitados externamente para excluir DAPP, tendo em conta que, segundo Miller *et al.* (2013a), este é um diagnóstico diferencial de DAC.

Posto isto, pode assim reconhecer-se a eficácia dos métodos de diagnóstico utilizados no ensaio, excluindo-se a hipótese da existência de falsos positivos.

No que diz respeito ao tratamento anti-pruriginoso utilizado (maleato de oclacitinib), pode afirmar-se que possui uma elevada eficácia quando comparado com outros fármacos com a mesma finalidade (Cosgrove *et al.*, 2013b). Contudo Marsella (2016) alega que os benefícios são de curta duração e assim que a medicação é interrompida os sinais clínicos regressam. Todavia, apesar de não ter sido um parâmetro de destaque neste estudo, o maleato de oclacitinib mostrou-se bastante eficaz na perspetiva dos proprietários que reportaram melhorias num prazo máximo de 24h após a primeira toma. Possui ainda uma percentagem diminuta de efeitos secundários (Cosgrove *et al.*, 2013a; Cosgrove *et al.*, 2013b; Cosgrove *et al.*, 2015; Little *et al.*, 2015). No presente ensaio um dos animais desenvolveu lesões de papilomavírus no plano nasal, estando este efeito adverso descrito no Resumo das Características do Medicamento. A terapêutica foi posteriormente interrompida e as lesões regrediram. Infelizmente este fármaco continua a ser mais dispendioso do que os glucocorticóides sistémicos (Little *et al.*, 2015).

Considerando o tema desta tese, o procedimento laboratorial realizado para obtenção dos resultados a tratar foi o micro-hematócrito. Este exame complementar foi efetuado por parte da equipa do Laboratório de Análises Clínicas Prof. Dr. Braço Forte Júnior, FMV-ULisboa.

Quanto aos resultados do atual estudo é possível afirmar que foram de encontro ao que era teoricamente esperado, considerando os dados da literatura já referidos.

As variáveis obtiveram uma distribuição normal, segundo o teste de normalidade *Shapiro-Wilk*, requisito para a utilização de testes paramétricos em amostras de tamanho inferior a 30 indivíduos ($n < 30$), adquirindo assim validade estatística.

A idade média da amostra foi de 4,30 anos, encontrando-se acima do período típico do aparecimento da doença (6 meses – 3 anos) referido por Griffin e DeBoer (2001), Kahn (2007) e Patel *et al.* (2010). O limite inferior para este parâmetro foi de 1 ano e o superior de 14 anos.

A duração média do tratamento foi de 51,2 dias, sendo o tempo mínimo de tratamento presente na amostra de 10 dias e o máximo de 150 dias. Esta disparidade é explicada pelas diferentes reações dos animais ao tratamento e pelas necessidades distintas do

prolongamento da terapêutica para controlo dos sinais clínicos. No entanto, deve ser referida a variabilidade da amostra relativamente à duração do tratamento e reforçar a ideia de serem necessários estudos mais controlados e com menos variabilidade de variáveis.

Quanto aos parâmetros qualitativos da amostra (género e raça), 55% da amostra foi constituída por fêmeas sendo os outros 45% machos. Todavia, não existe consenso sobre a predisposição dos géneros para a DAC, como já foi referido. As raças mais frequentes no estudo estão descritas na literatura como tendo predisposição para o desenvolvimento de dermatite atópica (Bouledogue Francês, Golden Retriever, Pastor Alemão, Labrador Retriever, West Highland White Terrier e Yorkshire Terrier) exceto os cães de raça indefinida, Beagle e da raça chinesa Chow-chow, que constituíram respetivamente 20%, 5% e 5% da amostra.

A média do HCT pós-tratamento desceu 2,4 em relação ao HCT pré-tratamento, resultando numa variação média de 2,36. Contudo, nenhum animal se apresentou anémico após o tratamento.

Para cumprir o objetivo primário deste trabalho foi realizado o teste-*t* para amostras emparelhadas que revelou a média das diferenças entre os HCT pré e pós-tratamento (-2,36), concluindo que esta diferença diminuta não foi estatisticamente significativa ($p=,14$) e corroborando os ensaios desenvolvidos por Gonzales *et al.* (2014) e Cosgrove *et al.* (2015).

Foi avaliada a existência de correlações entre as variáveis consideradas pertinentes como Δ HCT e idade (anos) e Δ HCT e duração do tratamento (dias).

Para esta finalidade foram efetuados 2 coeficientes de correlação ρ de *Spearman* que revelaram a existência de correlações muito baixas entre as variáveis submetidas, não sendo estas estatisticamente significativas.

Em último lugar foi realizado um teste-*t* de *Welch* para avaliar a influência do género sobre a variação do hematócrito, concluindo que não existe uma diferença estatisticamente significativa entre as médias dos dois grupos.

No início deste trabalho foram encontrados alguns obstáculos e excluídos alguns animais da amostra inicial por não cumprirem os critérios de inclusão ou possuírem um dos critérios de exclusão, nomeadamente:

- Cães com leishmaniose;
- Animais que já tinham iniciado a terapêutica antes do começo do estudo e cujos valores do hematócrito pré-tratamento não foram obtidos no período estipulado;

- Cães a quem foi prescrito maleato de oclacitinib para alívio da sintomatologia, não sendo clara a origem do prurido (animais à espera do resultado da dieta de restrição ou testes serológicos);
- Cães sob o efeito de corticosteróides;
- Animais que não responderam à terapêutica com maleato de oclacitinib e nos quais esta teve de ser descontinuada.

Outras dificuldades tornaram-se evidentes, nomeadamente a disponibilidade dos proprietários em levarem os animais à consulta de reavaliação após o término da terapêutica no prazo de uma semana. Contudo, para os 20 animais os objetivos foram atingidos com sucesso e dentro do prazo estipulado.

7. CONCLUSÃO

No decorrer do presente estudo foi possível verificar que o maleato de oclacitinib é, geralmente, um tratamento bastante eficaz para a redução do prurido, mas que deve ser adaptado a cada caso específico, ponderando os prós e contras com rigor e fazendo o balanço das possibilidades económicas dos proprietários, pois é um fármaco dispendioso, existindo outras opções terapêuticas com a mesma finalidade e mais económicas (ex: glucocorticóides).

Os métodos de diagnóstico de exclusão revelaram-se eficazes, sendo mais tarde confirmados pelos TS.

Os resultados indicam que, na amostra estudada, o maleato de oclacitinib não teve influência significativa nos valores do hematócrito, tendo assim atingido o objetivo principal.

Foi também possível confirmar que a idade, a duração do tratamento e o género dos animais não exerceram efeitos consideráveis na variação do hematócrito.

As raças presentes na amostra estão descritas como sendo predispostas para o aparecimento de DAC, à exceção das já mencionadas, não se registando assim resultados muito díspares do previsto.

Os obstáculos inesperados foram superados com êxito e o estudo concluído com resultados teoricamente esperados.

Deve ser realçado o facto de a amostra ser pequena ($n=20$) e a duração do tratamento muito variável entre os indivíduos, não dispensando assim a necessidade de futuros estudos mais exatos.

BIBLIOGRAFIA

- Allrich, R. (2015). Blood3-Hematocrit, PCV. Acedido em Junho de 2017, disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=upVlugTOM-E>
- Apoquel oclacitinib tablet dogs. (2013). *Freedom of Information Summary: Original new animal drug application*. NADA 141-345. Acedido em Maio de 2017, disponível em: <https://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/Products/ApprovedAnimalDrugs/20Products/FOIADrugSummaries/UCM363901.pdf>
- Apoquel Product Label (United States). Zoetis, Florham Park, NJ, USA. Acedido em Maio de 2017, disponível em: <http://www.apoquel.com>
- Apoquel Resumo das Características do Medicamento (União Europeia). Zoetis Belgium SA, Louvain-la-Neuve, Belgium. Acedido em Maio de 2017, disponível em: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160517134961/anx_134961_pt.pdf
- Barbet, J. L., Halliwell, R. E. (1989). Duration of inhibition of immediate skin test reactivity by hydroxyzine hydrochloride in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 194(11), 1565-1569.
- Bensignor, E., Olivry, T. (2004). Treatment of localized lesions of canine Atopic dermatitis with tacrolimus ointment: a blinded randomized controlled trial [abstract]. *Veterinary Dermatology*, 16, 52-60.
- Bizikova, P., Linder, K. E., Paps, J., Olivry, T. (2010). Effect of a novel topical diester glucocorticoid spray on immediate and late-phase cutaneous allergic reactions in Maltese-beagle atopic dogs: a placebo-controlled study. *Veterinary Dermatology*, 21, 71-80.
- Bizikova, P., Papich, M. G., Olivry, T. (2008). Hydroxyzine and cetirizine pharmacokinetics and pharmacodynamics after oral and intravenous administration of hydroxyzine to healthy dogs [abstract]. *Veterinary Dermatology*, 19, 348-357.
- Bond, R., Lloyd, D. H., Craig, J. M. (1993). The effects of essential fatty acid supplementation on intradermal test reactivity in atopic dogs: a preliminary study. *Veterinary Dermatology*, 4(4), 191-197.
- Bond, R., Thorogood, S.C., Lloyd, D.H. (1994). Evaluation of two enzyme-linked immunosorbent assays for the diagnosis of canine atopy. *Veterinary Record*, 135, 130-133.
- Bousquet, J., Lockey, R., Malling, H.J. (1998). Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 102, 558-562.
- Brazis, P. (2011). O papel dos ácaros de armazenamento na dermatite atópica canina. *Veterinary Focus*, 21(3), 42-46.
- Brazis, P., Pol, G. (2007). Problemas primaveris: as alergias. *Espécies*, 2, 18-24.

- Carlotti, D. N., Boulet, M., Ducret, J., Machicote, G., Jasmin, P., Rème, C. A., Albouv, M. (2009). The use of recombinant omega interferon therapy in canine Atopic dermatitis: a double-blind controlled study. *Veterinary Dermatology*, 20, 405-411.
- Carmi-Levy, I., Homey, B., Soumelis, V. (2011) A modular view of cytokine networks in atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol*, 41, 245–253.
- Colin, M. (2010). Dermatite Atópica Canina. *Focus Auxiliar*, 3. Acedido em Junho de 2017, disponível em: http://conteudo.royalcanin.com.br/upload/Focus_Aux_Dermatite_1.pdf
- Collard, W.T., Hummel, B.D., Fielder, A.F., King, V.L., Boucher, J.F., Mullins, M.A., Malpas, P.B., Stegemann, M.R. (2014). The pharmacokinetics of oclacitinib maleate, a Janus kinase inhibitor, in the dog. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 37, 279–285.
- Cooling, L. (2014). The RBC as a Physiological Object. *Pathobiology of Human Disease: A Dynamic Encyclopedia of Disease Mechanisms*. Pp. 3049-3067.
- Cosgrove, S.B., Cleaver, D.M., King, V.L., Gilmer, A.R., Daniels, A.E., Wren, J.A., Stegemann, M.R. (2015). Long-term compassionate use of oclacitinib in dogs with atopic and allergic skin disease: Safety, efficacy and quality of life. *Veterinary Dermatology*, 26, 171–179, e35.
- Cosgrove, S.B., Wren, J.A., Cleaver, D.M., Martin, D.D., Walsh, K.F., Harfst, J.A., Follis, S.L., King, V.L., Boucher, J.F., Stegemann, M.R. (2013b). Efficacy and safety of oclacitinib for the control of pruritus and associated skin lesions in dogs with canine allergic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 24, 479–e114.
- Cosgrove, S.B., Wren, J.A., Cleaver, D.M., Walsh, K.F., Follis, S.I., King, V.I., Tena, J.S., Stegemann, M.R. (2013a). A blinded, randomized, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of the Janus kinase inhibitor oclacitinib (Apoquel®) in client-owned dogs with atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 24, 587–597, e141–2.
- D'Amato, G., Cecchi, L., Bonini, S., Nunes, C., Annesi-Maesano, I., Behrendt, H., Liccardi, G., Popov, T., van Cauwenberge, P. (2007). Allergenic pollen and pollen allergy in Europe. *Allergy*, 62(9), 976-990.
- Damsky, W., King, B.A. 2016. JAK inhibitors in dermatology: The promise of a new drug class. *J Am Acad Dermatol*, 76, number 4.
- DeBoer, D. J., Schafer, J. H., Salsbury, C. S., Blum, J. R., Beale, K. M., Vitale, C. B., Muse, R., Moriello, K. A., Garfield, R. A., Keefe, T. J., McArthur, T. R. (2002). Multiple center study of reduced-concentration triamcinolone topical solution for the treatment of dogs with known or suspected allergic pruritus [abstract]. *American Journal of Veterinary Research*, 63, 408-413.
- DeBoer, D.J., Hillier, A. (2001a). The ACDV task force on canine atopic dermatitis (XV): fundamental concepts in clinical diagnosis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 81, 271-276.

- DeBoer, D.J., Hillier, A. (2001b). The ACDV task force on canine atopic dermatitis (XVI): laboratory evaluation of dogs with atopic dermatitis with serum-based "allergy" tests. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 81, 277-287.
- Favrot, C. (2009). Clinical signs and diagnosis of canine atopic dermatitis. *EJCAP*, 19 (3), 219-221.
- Favrot, C., Linke, M., Mueller, R. (2010a). Development of a questionnaire to assess the impact of atopic dermatitis on health-related quality of life of affected dogs and their owners. *Vet Dermatol* 21, 64–70.
- Favrot, C., Steffan, J., Seewald, W., Picco, F. (2010b). A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis. *Vet Dermatol* 21, 23-31.
- Felsburg, P.J. (2002). Overview of immune system development in the dog: comparison with humans. *Hum Exp Toxicol* 21, 487– 492.
- Fleck, T., Humphrey, W., Coscarelli, E., Galvan, B., Aleo, M., Gonzales, A., Shelly, J., Mahabir, S., McCall, R. (2012). Comparison of the Janus kinase (JAK) inhibitor, oclacitinib, and prednisolone in canine models of pruritus. *Vet Dermatol* 23 (Suppl 1), 38 (abstract).
- Forsythe, P., Paterson, S. (2014). Ciclosporin 10 years on: indications and efficacy. *Vet Rec* 174 (Suppl 2), 13–21.
- Forsythe, P., Paterson, S. (2014). Ciclosporin 10 years on: indications and efficacy. *Vet Rec*, 174 (Suppl 2), 13–21.
- Gadeyne, C., Little, P., King, V.L., Edwards, N., Davis, K., Stegemann, M.R. (2014). Efficacy of oclacitinib (Apoquel®) compared with prednisolone for the control of pruritus and clinical signs associated with allergic dermatitis in client-owned dogs in Australia. *Veterinary Dermatology*, 25, 512–518, e86.
- Gonzales, A.J., Bowman, J.W., Fici, G.J., Zhang, M., Mann, D.W., Mitton-Fry, M. (2014). Oclacitinib (APOQUEL®) is a novel Janus kinase inhibitor with activity against cytokines involved in allergy. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 37, 317–324.
- Gonzales, A.J., Fleck, T.J., Humphrey, W.R., Galvan, B.A., Aleo, M.M., Mahabir, S.P., Tena, J.K., Greenwood, K.G., McCall, R.B. (2016). IL-31-induced pruritus in dogs: a novel experimental model to evaluate anti-pruritic effects of canine therapeutics. *Vet. Dermatol*, 27 (1), 34-e10.
- Gonzales, A.J., Humphrey, W.R., Messamore, J.E., Fleck, T.J., Fici, G.J., Shelly, J.A., Teel, J.F., Bammert, G.F., Dunham, S.A., Fuller, T.E., McCall, R.B. (2013). Interleukin-31: Its role in canine pruritus and naturally occurring canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 24, 48–53, e11–2.

- Griffin, C.E., DeBoer, D.J. (2001). The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XIV): clinical manifestations of canine atopic dermatitis. *Vet Immunol Immunopathol*, 81, 255–269.
- Griffin, C.E., Hillier, A. (2001). The ACDV task force on canine atopic dermatitis (XXIV): allergen-specific immunotherapy. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 81, 363-383.
- Gross, T.L., Walder, E.J., Ihrke, P.J. (1997). Subepidermal bullous dermatosis due to topical corticosteroid therapy in dogs. *Veterinary Dermatology*, 8, 127–31.
- Guaguère, E., Steffan, J., Olivry, T. (2004) Cyclosporin A: a new drug in the field of canine dermatology. *Vet Dermatol*, 15, 61–74.
- Gustafsson, D., Sjöberg, O., Foucard, T. (2000). Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis – a prospective follow-up to 7 years of age. *Allergy*, 55, 240-245.
- Halliwell, R.E.W. (2006). Revised nomenclature for veterinary allergy. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 114, 207–208.
- Halliwell, R.E.W. (2016). The diagnostic approach to pruritus. *8th World Congress of Veterinary Dermatology and the World Association for Veterinary Dermatology*, 5-13.
- Hensel, P., Santoro, D., Favrot, C., Hill, P., Griffin, C. (2015). Canine atopic dermatitis: detailed guidelines for diagnosis and allergen identification. *BMC Veterinary Research*, 11, 196.
- Heska Corporation (2014). Managing allergy. Acedido em 10 de Junho de 2017 em <http://www.heska.com/Documents/Allergy/ALLERCEPT-Booklet-Managing-Allergies-003-0512-PR.aspx>
- Hill, P.B., DeBoer, D.J. (2001). The ACVD task force on canine atopic dermatitis (IV): Environmental allergens. *Vet Immunol Immunopathol*, 81, 169-186.
- Hill, P.B., Olivry, T. (2001). The ACVD task force on canine atopic dermatitis (V): Biology and role of inflammatory cells in cutaneous allergic reactions. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 81, 187–198.
- Hillier, A., DeBoer, D.J. (2001). The ACDV task force on canine atopic dermatitis (XVII): intradermal testing. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 81, 289-304.
- Hillier, A., Griffin, C.E. (2001). The ACVD task force on canine atopic dermatitis (I): Incidence and prevalence. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 81, 147–151.
- Iwasaki, T., Hasegawa, A. (2006). A randomized comparative clinical trial of recombinant canine interferon-gamma (KT-100) in atopic dogs using antihistamine as control [abstract]. *Veterinary Dermatology*, 17, 195-200.

- Jassies-van der Lee, A., Rutten, V.P., Bruijn, J., Willemse, T., Broere, F. (2014). CD4+ and CD8+ skin-associated T lymphocytes in canine atopic dermatitis produce interleukin-13, interleukin-22 and interferon- γ and contain a CD25+ FoxP3+ subset. *Veterinary Dermatology*, 25, 456–e472.
- Kahn, C.M. (2007). Dermatitis Alérgica Inhalatoria. In: *Manual Merck de Veterinaria* (6ªEd., pp. 675-677). Barcelona: Editorial Océano.
- Kimura, T., Doi, K. (1999). Dorsal skin reactions of hairless dogs to topical treatment with corticosteroids. *Toxicologic Pathology*, 27, 528-535.
- Klukowska-Rotzler, J., Chervet, L., Muller, E.J., Roosje, P., Marti, E., Janda, J. (2013). Expression of thymic stromal lymphopoietin in canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 24, 54–e14.
- Kovalik, M., Thoday, K.L., van den Broek, A.H. (2012). The use of ciclosporin A in veterinary dermatology. *Vet J*, 193, 317–325.
- Krimer, P.M. (2011). Generating and interpreting test results: test validity, quality control, reference values, and basic epidemiology. In Latimer, K.S. (Ed.), *Duncan & Prasse's Veterinary Laboratory Medicine: Clinical Pathology*. (5th Ed.). (pp. 365-382). Ames, Iowa, USA: Iowa State University Press.
- Lian, T.M., Halliwell, R.E.W. (1998). Allergen-specific IgE and IgGd antibodies in atopic and normal dogs. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 66(3-4), 203-223.
- Little, P.R., King, V.L., Davis, K.R., Cosgrove, S.B., Stegemann, M.R. (2015). A blinded, randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of oclacitinib and ciclosporin for the control of atopic dermatitis in client-owned dogs. *Veterinary Dermatology*, 26, 23-e8.
- Loflath, A., Von Voigts-Rhetz, A., Jaer, K., Schmid, M., Kuechenhoff, H., Mueller, R. S. (2007). The efficacy of a commercial shampoo and whirlpooling in the treatment of canine pruritus – a double-blinded, randomized, placebo-controlled study [abstract]. *Veterinary Dermatology*, 18, 427-431.
- Lourenço Martins, A.M. (2010). *Contribuição para o estudo da dermatite atópica canina na área metropolitana de Lisboa*. Tese de Doutoramento em Medicina Veterinária. Lisboa: Faculdade de Medicina Veterinária – Universidade Técnica de Lisboa.
- Lourenço-Martins, A.M., Delgado, E., Neto, I., Peleteiro, M.C., Morais-Almeida, M., Correia, J.H.D. (2011). Allergic conjunctivitis and conjunctival provocation tests in atopic dogs. *Veterinary Ophthalmology*, 14, 248-256.
- Lourenço-Martins, A.M., Peleteiro, M.C., Correia, J.H.D., Morais-Almeida, M. (2010). Será o cão o melhor amigo de um atópico? – Considerações sobre o potencial dos modelos caninos para o estudo da dermatite atópica no homem. *Rev Port Imunoalergologia*, 18(5), 405-418.

- Lund, E. (2011). Epidemiologia da dermatite atópica canina. *Veterinary Focus*, 21(3), 32–33.
- M. Kawamura, D.W. McVicar, J.A. Johnston, T.B. Blake, Y.Q. Chen, B.K. Lal, Lloyd, A.R., Kelvin, D.J., Staples, J.E., Ortaldo, J.R. (1994). Molecular cloning of L-JAK, a Janus family protein-tyrosine kinase expressed in natural killer cells and activated leukocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 91(14), 6374–6378.
- Macchi, P., Villa, A., Giliani, S., Sacco, M.G., Frattini, A., Porta, F., Ugazio, A.G., Johnston, J.A., Candotti, F., O'Shea, J.J., Vezzoni, P., Notarangelo, L.D. (1995). Mutations of Jak-3 gene in patients with autosomal severe combined immune deficiency (SCID). *Nature*, 377(6544), 65-68.
- Marsella, R. (2013). Atopic disease. In Miller, W.H.J., Griffin, C.E., Campbell, K.L. (Eds.), *Muller & Kirk's Small Animal Dermatology*, Seventh Ed. Elsevier Mosby, St. Louis, MO, USA, (pp. 365–388).
- Marsella, R. (2016). Atopic dermatitis: what is the latest in therapy. *8th World Congress of Veterinary Dermatology and the World Association for Veterinary Dermatology*, 84-87.
- Marsella, R., Nicklin, C. F., Sanglio, S., Lopez, J. (2004). Investigation on the effects of topical therapy with 0,1 % tacrolimus ointment (Protopic®) on intradermal skin test reactivity in atopic dogs [abstract]. *Veterinary Dermatology*, 15(4), 218-224.
- Marsella, R., Olivry, T., Maeda, S. (2006). Cellular and cytokine kinetics after epicutaneous allergen challenge (atopy patch testing) with house dust mites in high-IgE beagles. *Vet Dermatol*, 17(2), 111-120.
- Marsella, R., Sousa, C.A., Gonzales, A.J., Fadok, V.A. (2012). Current understanding of the pathophysiologic mechanisms of canine atopic dermatitis. *J Am Vet Med Assoc*, 241, 194–207.
- McGrath, C.J. (1974). Polycythemia vera in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 164(11), 1117-22.
- Miller, W. H., Scott, D.W., Cayatte, S. M., Scarlett, J. M. (1992). The influence of oral corticosteroids or declining allergen exposure on serologic allergy test results. *Veterinary Dermatology*, 3(6), 237-244.
- Miller, W.H., Griffin, C.E., Campbell, K.L. (2013a). Hypersensitivity disorders. In Miller, W.H.J., Griffin, C.E., Campbell, K.L. (Eds.), *Muller & Kirk's Small Animal Dermatology*, (7th Ed.). (pp. 363-431). St. Louis, MO, USA: Elsevier Mosby.
- Miller, W.H., Griffin, C.E., Campbell, K.L. (2013b). Dermatologic Therapy. In Miller, W.H.J., Griffin, C.E., Campbell, K.L. (Eds.), *Muller & Kirk's Small Animal Dermatology*, (7th Ed.). (pp. 108-183). St. Louis, MO, USA: Elsevier Mosby.
- Mills, J. (2000). Anemia. In Day, M.J., Mackin, A., Littlewood, J.D. (Eds.), *Manual of Canine and Feline Haematology and Transfusion Medicine*. (pp.29-41) Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.

- Moritz, A., Fickenscher, Y., Meyer, K., Failing, K., Weiss, D.J. (2004). Canine and feline hematology reference values for the ADVIA 120 hematology system. *Vet Clin Pathol*, 33, 32–8.
- Muller, R. S., Jackson, H. (2003). Atopy and adverse food reaction. In Foster, A., Foil, C. (Eds.) *BSAVA Manual of Small Animal Dermatology*, (2nd ed). (pp.125-136). Gloucester, UK: British Small Animal Veterinary Association.
- Navarro, C., Crastes, N., Benizeu, E., McGahie, D. (2015). Voluntary acceptance and consumption of two oral ciclosporin formulations in dogs: two randomised, controlled studies. *Irish Veterinary Journal*, 68, 3.
- Nødtvedt A., Bergvall, K., Emanuelson, U., Egenvall, A. (2006). Canine atopic dermatitis: validation of recorded diagnosis against practice records in 335 insured Swedish dogs. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 48(1), 8.
- Nuttall, T. (2008). Abordagem da dermatite atópica. *Veterinary Focus*, 18(1), 32-39.
- Nuttall, T., Harvey, R.G., McKeever, P.J. (2009a). Canine atopic dermatitis. In Nuttall, T., Harvey, R.G., McKeever, P.J. (Eds.), *A Colour Handbook of Skin Diseases of the Dog and Cat* (2nd Ed.). (pp. 20-30). London: Manson Publishing.
- Nuttall, T., McEwan, N. (2006). Objective measurement of pruritus in dogs: a preliminary study using activity monitors. *Veterinary Dermatology*, 17, 348–51.
- Nuttall, T., Mueller, R., Bensignor, E., Verde, M., Noli, C., Schmidt, V., Rème, C. (2009b). Efficacy of a 0,0584% hydrocortisone aceponate spray in the management of canine atopic dermatitis: a randomised, double blind, placebo-controlled trial. *Veterinary Dermatology*, 20, 191-198.
- Nuttall, T., Reece, D., Roberts, E. (2014). Life-long diseases need life-long treatment: long-term safety of ciclosporin in canine atopic dermatitis. *Veterinary Record*, 174 (suppl 2), 3-12.
- Nuttall, T.J., Knight, P.A., McAleese, S.M., Brown, J., Lamb, J.R., Hill, P.B. (2005). Expression of Th1-cytokine mRNA in canine atopic dermatitis correlates with severity of clinical lesions. In Hillier, A., Foster, A.P., Kwochka, K.W. (Eds.), *Advances in Veterinary Dermatology*, vol. 5. Blackwell Publishing, Oxford, UK, (pp. 17–27).
- Olivry, T., Bizikova, P. (2013). A systematic review of randomized controlled trials for prevention or treatment of atopic dermatitis in dogs: 2008-2011 update. *Vet Dermatol*, 24, 97–117, e26–e26.
- Olivry, T., DeBoer, D.J., Favrot, C., Jackson, H.A., Mueller, R.S., Nuttall, T., Prélaud, P. (2010a). Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. *Vet Dermatol*, 21, 233–248.
- Olivry, T., DeBoer, D.J., Favrot, C., Jackson, H.A., Mueller, R.S., Nuttall, T., Prélaud, P. (2015). Treatment of canine atopic dermatitis: 2015 updated guidelines from

- the International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA). *BMC Veterinary Research*, 11, 210.
- Olivry, T., DeBoer, D.J., Griffin, C.E., Halliwell, R.E.W., Hill, P.B., Hillier, A., Marsella, R., Sousa, C.A. (2001). The ACDV task force on canine atopic dermatitis: forewords and lexicon. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 81, 143-146.
- Olivry, T., Foster, A. P., Mueller, R. S., McEwan, N. A., Chesney, C., Williams, H. C. (2010b). Interventions for atopic dermatitis in dogs: a systematic review of randomized controlled trials. *Veterinary Dermatology*, 21, 4-22.
- Olivry, T., Hill, P.B. (2001a). The ACVD task force on canine atopic dermatitis (IX): the controversy surrounding the route of allergen challenge in canine atopic dermatitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 81, 219–225.
- Olivry, T., Hill, P.B. (2001b). The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XVIII): histopathology of skin lesions. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 81, 305–309.
- Olivry, T., Mueller, R.S. (2003). Evidence-based veterinary dermatology: a systematic review of the pharmacotherapy of canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol*, 14, 121–146.
- Olivry, T., Naydan, D.K., Moore, P.F. (1997). Characterization of the cutaneous inflammatory infiltrate in canine atopic dermatitis. *The American Journal of Dermatopathology*, 19, 477–486.
- Olivry, T., Saridomichelakis, M. (2013). Evidence-based guidelines for anti-allergic drug withdrawal times before allergen-specific intradermal and IgE serological tests in dogs. *Veterinary Dermatology*, 24, 255–249.
- Olivry, T., Sousa, C. (2001). The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XX): glucocorticoid pharmacotherapy. *Vet Immunol Immunopathol*, 81, 317–322.
- Ong, P.Y., Leung, D.Y. (2006). Immune dysregulation in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep*, 6, 384–389.
- Palmeiro, B. S. (2013). Cyclosporine in veterinary dermatology. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 43, 153-171.
- Panteri, A., Strehlau, G., Helbig, R., Prost, C., Doucette, K. (2016). Repeated oral dose tolerance in dogs treated concomitantly with ciclosporin and oclacitinib for three weeks. *Vet Dermatol*, 27, 22-e7.
- Patel, A., Forsythe, P., Smith, S. (2010). Dermatitis atópica. In *Dermatología de pequeños animales* (1ªEd.). (pp. 35-44). Barcelona: Elsevier.
- Plant, J.D. & Reedy, L.M. (2006). Atopia. In Rhodes, K.H. (Ed.), *La consulta veterinaria en 5 minutos: Dermatología de animales pequeños* (1ªEd.). (pp. 261-266). Buenos Aires: Inter-Médica.

- Plant, J.D. (2008). Correlation of observed nocturnal pruritus and actigraphy in dogs. *Veterinary Record*, 162, 624–5.
- Plumb, D.C. (2002). Glucocorticoid agents, general information. In *Plumb's Veterinary Drug Handbook* (4th ed.). (pp. 387-389). Ames: Blackwell Publishing.
- Russell, S.M., Tayebi, N., Nakajima, H., Riedy, M.C., Roberts, J.L., Aman, M.J., Migone, T.S., Noguchi, M., Markert, M.L., Buckley, R.H., O'Shea, J.J., Leonard, W.J. (1995). Mutation of Jak3 in a patient with SCID: essential role of Jak3 in lymphoid development. *Science*, 270(5237), 797-800.
- Saridomichelakis, M. N., Olivry, T. (2016). An update on the treatment of canine atopic dermatitis. *The Veterinary Journal*, 207, 29-37.
- Schwartz, D.M., Bonelli, M., Gadina, M., O'Shea, J.J. (2016). Type I/II cytokines, Jaks, and new strategies for treating autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol*, 12(1), 25-36.
- Scott, D.W., Griffin, C.E., Campbell, K.L. (2013). Dermatologic therapy In Miller, W.H.J., Griffin, C.E., Campbell, K.L. (Eds.), *Muller & Kirk's Small Animal Dermatology*, (7th Ed.). (pp. 150-153). St. Louis, MO, USA: Elsevier Mosby.
- Spergel, J.M., Paller, A.S. (2003). Atopic dermatitis and the atopic march. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL*, 112, S118-S127.
- Steffan, J., Favrot, C., Mueller, R. (2006). A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of cyclosporin for the treatment of atopic dermatitis in dogs. *Vet Dermatol*, 17, 3-16.
- Steffan, J., Parks, C., Seewald, W. (2005). Clinical trial evaluating the efficacy and safety of cyclosporine in dogs with atopic dermatitis. *J Am Vet Med Assoc*, 226, 1865-3.
- Tarpataki, N., Pápa, K., Reiczigel, J., Vajdovich, P., Vörös, K. (2006). Prevalence and features of canine atopic dermatitis in Hungary. *Acta Veterinaria Hungarica*, 54(3), 353-366.
- Thrall, M.A. (2012a). Classification of and Diagnostic Approach to Anemia. In Thrall, M.A., Weiser, G., Allison, R.W., Campbell, T.W. (Eds.), *Veterinary Hematology and Clinical Chemistry* (2nd ed.). (pp. 75-80). Oxford: Wiley-Blackwell.
- Thrall, M.A. (2012b). Regenerative anemia. In Thrall, M.A., Weiser, G., Allison, R.W., Campbell, T.W. (Eds.), *Veterinary Hematology and Clinical Chemistry* (2nd ed.). (pp. 87-113). Oxford: Wiley-Blackwell.
- Thrall, M.A. (2012c). Nonregenerative anemia. In Thrall, M.A., Weiser, G., Allison, R.W., Campbell, T.W. (Eds.), *Veterinary Hematology and Clinical Chemistry* (2nd ed.). (pp. 81-86). Oxford: Wiley-Blackwell.
- Thrall, M.A. (2012d). Classification of and Diagnostic Approach to Polycythemia. In Thrall, M.A., Weiser, G., Allison, R.W., Campbell, T.W. (Eds.), *Veterinary*

Hemathology and Clinical Chemistry (2nd ed.). (pp. 114-117). Oxford: Wiley-Blackwell.

- Torrance, A. (2000). Overview of Haematological Diagnostic Techniques. In Day, M.J., Mackin, A., Littlewood, J.D. (Eds.), *Manual of Canine and Feline Haematology and Transfusion Medicine*. (pp.3-17). Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.
- Vandekerckhove, J., Courtois, G., Coulon, S., Ribeil, J.A., Hermine, O. (2009). Regulation of erythropoiesis. In Beaumont, C., B  ris, P., Beuzard, Y., Brugnara, C. (Eds.), *Handbook on Disorders of Erythropoiesis, Erythrocytes and Iron Metabolism*. (2nd ed.). (pp. 44-87). Paris, France: European School of Haemathology.
- Vieira, D. B. (2008). Infec  o Cut  nea no Doente At  pico Canino. Disserta  o de Mestrado Integrado. Lisboa: Universidade T  cnica de Lisboa – Faculdade de Medicina Veterin  ria.
- Villiers, E. (2000). Polycythaemia. In Day, M.J., Mackin, A., Littlewood, J.D. (Eds.), *Manual of Canine and Feline Haematology and Transfusion Medicine*. (pp.43-49) Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.
- Wilhem, S., Kovalik, M., Favrot, C. (2010). Breed-associated phenotypes in canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 22, 143-149.
- Willemse, T. (2007). The Newest on Canine Atopic Dermatitis. In *Proceedings of the 42th Southern European Veterinary Conference, Barcelona, 19-21 October, 2007*.
- Yasukawa, K., Saito, S., Kubo, T., Shibasaki, Y., Yamaoka, K., Hachimura, H., Kuyama, T., Amimoto, A., Kumata, T., Kitahara, Y., Takenaka, M., Matsumura, H., Uno, T., Uchino, T., Takehara, K., Nishida, K., Kadoya, M., Sato, M., Kato, K., Matsumoto, K., Saito, S., Shimoda, T. (2010). Low-dose recombinant canine interferon-  for treatment of canine atopic dermatitis: an open randomized comparative trial of two doses. *Veterinary Dermatology*, 21, 42-49.
- Zanon, J. P., Gomes, L. A., Cury, G. M., Teles, T. C., Bicalho, A. V. (2008). Dermatite at  pica canina. *Semina: Ci  ncias Agr  rias*, 29(4), 905-920.
- Zoetis. (2016). APOQUEL   (Oclacitinib). Zoetis Portugal Lda.